Aus dem Anatomischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Johannes Sobotta.

Zur Genese der Langerhans'schen Inseln des Pankreas.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt am 15. Dezember 1934

von

Dr. phil. Gerhard Wolf

aus Trier.

Druck von H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11 / 1936.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Sobotta.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meines Vaters,

meiner Mutter.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546416_0087

I. Die innere Sekretion des Pankreas und die Inseltheorie.

In der Geschichte des inkretorischen Anteils der Bauchspeicheldrüse sind folgende Marksteine von besonderer Bedeutung zu verzeichnen: Im Jahre 1869 beschrieb Langerhans in seiner klassischen Dissertation zum erstenmal die später nach ihm benannten „rundlichen Zellhäuflein" im „Parenchym der Drüse". Im Jahre 1889 konnten sodann v. Mehring und Minkowski im Tierversuch nachweisen, daß nach totaler Pankreasexstirpation Hyperglykaemie und Glykosurie auftreten. Daß es sich bei dieser antidiabetischen Pankreasfunktion um einen innersekretorischen Vorgang handeln müsse, zeigten 1892 gleichzeitig und unabhängig voneinander Hédon und Minkowski dadurch, daß sie im Tierversuch durch subcutane Transplantation eines kleinen Pankreasstückes „das Zustandekommen des Diabetes nach Entfernung der in der Bauchhöhle zurückgebliebenen Theile der Drüse" (Minkowski) verhindern konnten, während nach Entfernung dieser restlichen subcutan transplantierten Pankreasstücke „die Zuckerausscheidung in vollster Intensität" einsetzte. Im Jahre 1893 sprach Laguesse die Langerhansschen Zellhaufen als Träger der inneren Sekretion an, und zwei Jahre später versuchten auch Schäfer und Diamare (1895) die innere Sekretion dieser Pankreasinseln mit dem Zuckerstoffwechsel in Verbindung zu bringen. Einen weiteren wichtigen Beweis für die innersekretorische Natur der antidiabetischen Pankreasfunktion erbrachte Forschbach (1909) durch seine Pankreasexstirpationsversuche an Hunden, die nach der ausgezeichneten Methode von Sauerbruch und Heyde in Parabiose gebracht waren; und schließlich gelang es 1922 Banting und Best in Gemeinschaft mit Macleod, Collip u. a. den hormonalen, antidiabetischen Wirkstoff des Pankreas, das Insulin aus dem Pankreasextrakte darzustellen.

Nachdem man so erkannt hatte, daß dem Pankreas neben seiner exokrinen noch eine endokrine Funktion innewohnt, und nachdem man, wie wir noch sehen werden, die Langerhansschen Inseln als wahrscheinliche Träger dieser inneren Sekretion festgestellt hatte,

trat in immer stärkerem Maße das Bestreben zutage, das Inselgewebe zu einem autonomen Organsystem zu erklären, das als eine zersprengte „Vielheit inkretorischer Teilorgane" (Kohn 1930) zwar in topographisch enger Beziehung zum alveolären Drüsengewebe, in geweblicher und funktioneller Hinsicht jedoch völlig unabhängig von diesem innerhalb der exokrinen Bauchspeicheldrüse gelegen ist, wie es im wesentlichen die sogenannte Inseltheorie besagt.

Wenn wir die Langerhansschen Inseln als ein selbständiges Organsystem ansprechen wollen, so bedarf es der Klarstellung, welche Eigenheiten wir von einem selbständigen Organ fordern müssen, um dann zu ersehen, inwieweit das Inselgewebe diesen Forderungen entspricht.

Das Organ muß aus einer bestimmten Embryonalanlage hervorgehen und eine eigene Histogenese aufweisen. Das Organ muß einen besonderen morphologisch-histologischen Bau erkennen lassen, den es — von normalen Wachstumsprozessen, regressiven Altersveränderungen u. ä. abgesehen — zeitlebens bewahrt. Das Organ muß also auch von den anliegenden bzw. umgebenden Organen oder Organteilen makroskopisch oder zumindest mikroskopisch deutlich abgrenzbar sein. Das Organ muß schließlich eine ihm eigene, spezifische Funktion besitzen und auch eine eigene Organpathologie, die Fähigkeit, u. U. gesondert zu erkranken, aufweisen. Es müssen also Eigenheiten entwicklungsgeschichtlicher, morphologischer, physiologischer und pathologischer Art gefordert werden.

Zweck meiner Untersuchungen war es, zur Klärung der entwicklungsgeschichtlichen Verhältnisse beizutragen, um zu ersehen, was uns die Embryonalentwicklung des Pankreas und seiner Langerhansschen Inseln zur Inseltheorie zu besagen vermag. Es würde zu weit führen, das morphologische, funktionelle und pathologische Verhalten des Inselgewebes eingehend zu besprechen. Zur Ergänzung der entwicklungsgeschichtlichen Betrachtungen ist es jedoch angebracht, die in Frage kommenden Befunde kurz zu erwähnen.

II. Anatomie, Physiologie und Pathologie des Inselgewebes unter dem Gesichtspunkt der Inseltheorie.

Die Inselzellen „unterscheiden sich von den Epithelzellen des exokrinen Teiles der Drüse durch folgende Eigentümlichkeiten: Das Protoplasma ist nicht basophil, aber auch nicht ausgesprochen acidophil; es zeigt keine groben Sekretgranula in der Form wie die exokrinen Zellen, es fehlt daher auch die Trennung in zwei Zonen. Der Kern ist in der Regel etwas größer als der der eigentlichen Drüsenzellen und leicht elliptisch. Namentlich finden sich fast in jeder Insel einige wesentlich größere Kerne, während die Zellen selbst eher kleiner sind als die exokrinen Drüsenzellen. Was aber die „Inselbildung" erst vollkommen charakterisiert, das ist nicht allein die abweichende Form etc. der Zellen, sondern in erster Linie ihre vom exokrinen Gewebe abweichende Anordnung und ihre engnachbarliche Beziehung zu den Blutgefäßen. Die Zellen der intertubulären Zellhaufen bilden Stränge und Ketten, ohne jemals eine eigene Lichtung zu umschließen. Dagegen ordnen sich die Inselzellen in ein bis zwei Lagen um die reichlich die Insel durchsetzenden relativ weiten Blutkapillaren, deren endothelialer Wand die Epithelzellen direkt aufliegen" (Sobotta 1914). Die Inseln besitzen also ein besonderes, typisches Gefäßnetz und vor allem auch eine besondere Nervenversorgung (Langerhans 1869; Dogiel 1893; Gentes 1902; Pensa 1905; Pochon 1908; Piazza 1911; Flather 1919; de Castro 1923; van Campenhout 1925, 1927; Siwe 1926; Debeyre 1926, 1927; Neubert 1927; Wharton 1932; Liegner 1932 u. a.)

Diese cytologischen und histologischen Eigenheiten gestatten uns eine eindeutige mikroskopische Unterscheidung der beiden Pankreasgewebe, während eine makroskopische Abgrenzung der relativ kleinen und weitgehend in der ganzen Drüse versprengten Inseln vom alveolären Drüsengewebe bei den meisten Vertretern der Wirbeltierreihe kaum möglich ist. Diese enge Verschmelzung der beiden Pankreasgewebe, die nur eine mikroskopische Trennung zuläßt, ist jedoch durchaus kein Beweis gegen eine organhafte Verschiedenheit des alveolären Parenchyms und des Inselgewebes; denn wir wissen, wie eng verschmolzen und makroskopisch kaum trennbar z. B. die verschiedenen Bestandteile der Hypophyse im postembryonalen Zustand sind, die wir jedoch auf Grund der verschie-

denartigen Ontogenese, der histologischen Verschiedenheiten und der verschiedenen Funktion unbedingt als selbständige Organe ansprechen müssen.

Schließlich „bildet das intertubuläre Bindegewebe der Drüse eine Art von Kapsel um die Insel, welche das typische Inselparenchym von den benachbarten exokrinen Drüsenendkammern mehr oder weniger vollkommen trennt. Namentlich Laguesse tritt für die Unvollständigkeit der Kapsel ein und nimmt an den Stellen, wo sie fehlt, einen Zusammenhang des exo- und endokrinen Parenchyms an" (Sobotta 1914). Auch Nakamura (1924) konnte „hie und da, aber sicher nicht häufig, einen teilweisen Mangel der bindegewebigen Abgrenzung zwischen Langerhansschen Inseln und Drüsenparenchym nachweisen und damit in solchen Fällen eine unmittelbare Aneinanderlagerung von Inselzellen und solchen der Acini beobachten". Er hat jedoch „niemals einwandfreie Übergangsbilder zwischen den Zellen der Langerhansschen Inseln und denen der Acini gesehen". Mit Recht glaubt er daher, „diese manchmal angetroffene unmittelbare Aneinanderlagerung der beiden Zellformen nicht als Beweis für einen wirklichen Übergang ansehen" zu können; wissen wir doch, daß die genetisch und geweblich völlig verschiedenen Bestandteile der Hypophyse und der Nebenniere auch nicht durch eine besondere bindegewebige Kapsel voneinander getrennt sind. Im allgemeinen verhält sich das die Langerhansschen Inseln abgrenzende Gewebe nach Nakamura ebenso wie „das die einzelnen Drüsenacini trennende Bindegewebe". Dadurch erscheinen die Inseln an ihrer Peripherie vom exokrinen Gewebe deutlich abgegrenzt, wie wir ja auch benachbarte exokrine Alveolen durch diese Bindegewebszüge voneinander abgrenzen können. Bei genauer Betrachtung von Pankreasserien können wir jedenfalls mit Sicherheit „ganz isolierte Inseln im interlobulären Bindegewebe, namentlich in der Nähe der Ausführungsgänge" beobachten. Darauf hat auch besonders Sobotta hingewiesen und in seinem histologischen Atlas eine durch große Bindegewebsmassen allseitig begrenzte Insel abgebildet.

Wie verhält es sich nun mit der Funktion der Langerhansschen Inseln? „Seit den berühmten Pankreasexstirpationsversuchen Minkowskis und v. Mehrings herrscht Einmütigkeit darüber, daß an die Pankreassubstanz als solche eine innere Sekretion gebunden ist,

deren wesentliche Aufgabe die Regulierung des Zuckerstoffwechsels ist. Darüber jedoch, ob die Inseln allein oder ob Inseln und Acini gemeinsam an der inneren Sekretion des Pankreas beteiligt sind, konnte eine einheitliche Meinung bisher nicht erzielt werden" (Seyfarth 1923). Als wichtiger Beweis für die inkretorische Alleinfunktion der Inseln wurden die Macleod'schen Versuche (1922) gedeutet. Macleod gelang es nämlich, aus den sogenannten Brockmann'schen oder Stannius'schen Körperchen verschiedener Fische den „principal islets of Rennie" — das sind vom übrigen Pankreasgewebe getrennt liegende Pankreaskörperchen, die in der Hauptsache aus Inselgewebe bestehen, — besondere Mengen wirksamen Insulins darzustellen, während er aus dem Gewebe der eigentlichen Bauchspeicheldrüse kein Insulin gewinnen konnte. Unter Hinweis auf die vergleichend-anatomische Literatur über das Fischpankreas, zu der neuerdings auch noch die Arbeiten von Mc Cormick (1924) und von Bierry und Kollmann (1928) sowie die ausführliche Arbeit Barons (1934) hinzugekommen sind, warnen jedoch verschiedene Autoren, wie vor allem Seifarth (1923) und v. Meyenburg (1924) davor, diesen Untersuchungen allzu große Bedeutung beizumessen, da bei den Fischen „das Hauptpankreas Inseln und die räumlich davon getrennten Körperchen neben Inseln auch acinöses Gewebe enthalten" (Seyfarth 1923). Einen weiteren Beweis für die Rolle des Inselgewebes bei der Insulinproduktion erblickte man in der Tatsache, daß es Banting u. Best gelungen war, ihr erstes Insulin aus einem Pankreas zu gewinnen, dessen alveoläres Drüsengewebe infolge Unterbindung des Pankreasausführungsganges nach dem Vorgehen von Katz und Winkler (1898), Schulze (1900), Mankowski (1902), Ssobolew (1902), Tiberti (1902), Gontier de la Roche (1903), Dale (1904), Sauerbeck (1904), Lombroso (1904—1910), Tschassownikow (1906), Vincent und Thompson (1906), Laguesse 1907—1911), Marrassini (1907), Visentini (1907), Mac Callum (1909), Moldenhauer (1909), Fischer (1912), Allen (1913—1922), Löwenfeld und Jaffé (1914), Massaglia (1915) u. a. (siehe auch S. 12 oben) atrophisch geworden war, wohingegen das Inselgewebe nach Gangunterbindung längere Zeit unversehrt erhalten bleibt oder unter Umständen sogar hypertrophiert. Aber auch dieser Beweis wird von Seyfarth und von v. Meyenburg als nicht stichhaltig abgelehnt, da es nach den Untersuchungen von Lombroso, Mac Callum, Allen u. a. zweifelhaft sei,

ob bei dieser Methode „das Drüsengewebe wirklich vollständig verschwinde" (v. Meyenburg 1924). Weiterhin erkennt Seyfarth auch die Gewinnungsmöglichkeit von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse von Kälberembryonen nicht als Beweis an, denn es „sind im embryonalen Pankreas neben den reichlich vorhandenen Inselzellen bereits gut ausgebildete Tubulizellen zu finden". Sehr wertvolle Beiträge zur Kenntnis der Inselfunktion haben weiterhin Aron mit seinen Mitarbeitern (1920—1933) sowie Benazzi Lentati (1933) geliefert, deren Arbeiten die Bedeutung der Langerhansschen Inseln für die Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels, d. h. also für die Insulinproduktion in anschaulicher Weise dartun. So konnte Aron zeigen, daß das Glykogen in den Leberzellen verschiedener Säugetierfeten und auch des menschlichen Fetus histochemisch erst von dem Zeitpunkt der Entwicklung an nachgewiesen werden kann, wenn die Langerhansschen Inseln des Pankreas ihr bleibendes, fertiges Aussehen erhalten haben, eine Tatsache, die auf Grund von ausgezeichneten quantitativ-chemischen Glykogenuntersuchungen auch der chemische Embryologe Needham (1926) feststellen konnte. Needham fand beim Hühnerembryo, daß die Kohlenhydrate zu Beginn der Embryonalentwicklung überwiegend aus Zucker bestehen, daß jedoch das Verhältnis „Glykogen zu Zucker" im embryonalen Körper von einem bestimmten Tage der Embryonalentwicklung ab beträchtlich zugunsten des Glykogens umschlägt. Und zwar beginnt der Glykogenaufbau, bei dem nach unseren Kenntnissen am erwachsenen Tier das Insulin führend beteiligt ist, an dem Tage, an dem die „explosion endocrinienne", wie Aron es nennt, d. h. die morphologische Ausreifung und damit die Möglichkeit einer Funktion der Langerhansschen Inseln eintritt. Dieses plötzliche Ansteigen des Glykogengehaltes von einem bestimmten Zeitpunkt der Embryonalentwicklung ab ist nach Needham auch von Sakuragi (1917), Idzumi (1924) und Murray (1926) festgestellt worden. In weiteren Untersuchungen wiederholten Aron, Stulz und Simon (1922) das Experiment von Carlsson und Drennan (1911), nämlich die Pankreasexstirpation bei graviden Versuchstieren zu verschiedenen Zeiten der Gravidität an trächtigen Hündinnen. Im Beginn der Gravidität, wenn die Langerhansschen Inseln des embryonalen Pankreas noch nicht voll ausgebildet sind, trat erwartungsgemäß Hyperglykaemie mit konsekutiver Glykosurie beim

Muttertier auf, die jedoch von der siebenten Schwangerschaftswoche ab, dem Zeitpunkt der fertigen Ausbildung der Langerhansschen Inseln im Pankreas der Jungtiere wieder zurückging. Diesen experimentellen Befunden entspricht die Beobachtung der Kliniker „an diabetischen Schwangeren, bei denen", wie Holzbach (1929) und neuerdings auch Stepp (1935) mitteilen, „der während der Schwangerschaft relativ gut regulierte Kohlenhydratstoffwechsel mit der Geburt oder auch mit dem Absterben des Kindes eine akute Störung erleidet. Diese Störung konnte nicht gut anders als mit dem plötzlichen Wegfall eines bis dahin die Regulierung besorgenden Hormons erklärt werden" (Holzbach 1929)[1]). Diesem funktionellen Verhalten entspricht auch der anatomische Pankreasbefund bei Kindern diabetischer Mütter; denn bei diesen Kindern sind die Langerhansschen Inseln meist besonders stark entwickelt (Dubreuil und Anderodias 1920; Heiberg 1933, 1934). Eine in vereinzelten Fällen vorkommende übermäßige Hypertrophie des fetalen Inselapparates beim mütterlichen Diabetes zeigt sich uns in einem äußerst seltenen Krankheitsbild, von dem Ehrich (1934) erst vor kurzem einen neuen, charakteristischen Fall mitgeteilt hat. Es handelt sich dabei um die angeborene Hypoglykaemie des Kindes bei Diabetes der Mutter. Das betreffende Kind des Ehrich'schen Falles war bald post partum unter hypoglykaemischen Krämpfen gestorben. „Bei der Sektion fanden sich mächtig vergrößerte und vermehrte Inseln." Dieser Zustand kann wohl nur als eine kompensatorische Hyperthrophie des fetalen Inselgewebes gedeutet werden, das während der Gravidität für die funktionell ausgefallenen, mütterlichen Inseln eingesprungen, dessen Insulinproduktion jedoch unmittelbar nach der Abnabelung für den kindlichen Organismus allein zu groß war. In diesem Zusammenhang ist es von nebensächlicher Bedeutung, ob das vom Fetus produzierte Insulin direkt oder nur indirekt den Kohlenhydratstoffwechsel der Mutter beeinflußt, denn es kann eine „günstige Einwirkung der Schwangerschaft auf einen bestehenden Diabetes ebenso gut wie mit einem Übergang von fetalem Pankreashormon auf die Mutter durch den Zuckerabfluß zum Fetus erklärt werden" (Schloßmann 1933). In jedem Falle erfährt der fetale Inselapparat bei der Hyperglykae-

1) Literatur über Diabetes und Schwangerschaft siehe auch Paehler 1935.

mie des mütterlichen Blutes „welche sich durch die Placenta auch dem Fetus mitteilt" (Schloßmann) eine übernormale Belastung, da er mit einem vermehrten Zuckerangebot fertig werden muß.

Neben diesen entwicklungsphysiologischen- und pathologischen Tatsachen bietet uns die Pathologie der Langerhansschen Inseln beim Erwachsenen ausgezeichnete Beweise für die Inselfunktion. Tumoren, die vom Inselgewebe ausgehen, seien es nun Adenome oder Carcinome, können eine hochgradige Hypoglykaemie, ja unter Umständen sogar den Tod im hypoglykaemischen Koma bedingen, wie dies aus den interessanten Fällen von Wilder, Allan, Power und Robertson (1927), Thalhimmer und Murphy (1928), Mc Clenahan und Norris (1929), Howland, Campbell, Maltby und Robinson (1929), von Frank und Terbrüggen (1931. 1933) hervorgeht. Von diesen Fällen halte ich für besonders beweiskräftig den von Howland, Campbell, Maltby und Robinson sowie den von Wilder, Allan, Power und Robertson. In dem ersten Falle handelte es sich um einen klinisch diagnostizierten Inseltumor, nach dessen Exstirpation die zahlreichen hypoglykaemisch-komatösen Anfälle aufhörten; aus dem großen exstirpierten Tumor konnte reichlich Insulin gewonnen werden. In dem Wilderschen Falle handelte es sich um ein histologisch sichergestelltes, in die Leber metastasierendes Inselzellencarcinom des Pankreas, das klinisch mit Hyperinsulinismus und Hypoglykaemie einherging. Aus den metastatischen Knoten in der Leber konnte post mortem Insulin dargestellt werden. Terbrüggen, in dessen ausführlichen Arbeiten (1931, 1933) sich auch eine genaue Besprechung der in Frage kommenden Fälle findet, und der selbst den pathologischen Befund des einzigen diesbezüglichen Falls der deutschen Literatur beschrieben hat, bemerkt mit Recht dazu: „Die Metastasierung spezifisch funktionierenden Gewebes spricht doch sehr für eine mehr oder weniger große Autonomie der Inseln". Auch Lang (1925), der unter anderen Pankreasgeschwülsten einige Inseladenome beschreibt, und in dessen Arbeit sich ebenfalls eine größere Literaturübersicht über Pankreastumoren findet, sieht diese Tumoren im Gegensatz zu Seyfarth (1920) als Belege „für die Selbständigkeit und Autonomie der Langerhansschen Inseln an". Wichtig ist auch, daß derartige benigne Geschwulstbildungen des Inselgewebes, wie sie u. a. Lang und Terbrüggen beschreiben, stets durch eine mehr

oder minder gut ausgebildete Bindegewebskapsel vom umliegenden exokrinen Parenchym abgegrenzt sind. Auf die pathologische Anatomie des Inselgewebes wie überhaupt des gesamten Pankreas beim Diabetes mellitus kann an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden, da eine Behandlung dieser Frage weit über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgeht. Nur soviel sei gesagt, daß es neben einer großen Anzahl von Fällen, bei denen entzündlich-degenerative Prozesse im Inselapparat deutlich festgestellt werden können, auch Fälle gibt, bei denen wir keine entsprechenden morphologischen Veränderungen im Inselgewebe oder gleichzeitig auch krankhafte Prozesse im alveolären Drüsenparenchym feststellen können, wie dies aus der gesamten pathologisch-anatomischen Literatur hervorgeht (siehe vor allem Weichselbaum und Stangl 1901; Schmidt 1902; Ssobolew 1902—1910; Gutmann 1904; Sauerbeck 1904; Reitmann 1905; Heiberg 1909 bis 1934; Moldenhauer 1909; Lombroso 1910; Gellé 1911; Allen 1913 bis 1922; Fahr 1914; B. Fischer 1915; Massaglia 1915; Seyfarth 1920—1923; Weber 1920; Siwe 1926; Kraus und Weichselbaum 1929; Falta und andere 1935 und die bei diesen Autoren angegebenen Veröffentlichungen). Es ist begreiflich, wenn v. Meyenburg (1924) dazu bemerkt, „daß solche Erfahrungen nicht unbedingt für die Inseltheorie begeistern können". Für den Anhänger der Inseltheorie bleibt jedoch zur Erklärung dieser Verhältnisse die Möglichkeit, die Aetiologie des Diabetes in einer quantitativen Inselveränderung zu suchen, denn „am mikroskopischen Bild der Bauchspeicheldrüse beim Diabetes gelang es", wie Heiberg (1934) mitteilt, „durch ein einfaches Vorgehen — durch Zählung der Pankreasinseln — einen quantitativen Beleg für die vorangegangene Schädigung mit dem sich daraus ergebenden Inselverlust zu bekommen, der sich während der Untersuchung selbst nicht immer qualitativ deutlich zu erkennen gibt". Ferner sei in diesem Zusammenhang noch auf die verschiedentlich geäußerte Deutungsmöglichkeit hingewiesen, daß in Diabetesfällen mit histologisch anscheinend normalen Inseln eine funktionelle Schädigung angenommen werden müsse, daß also ein Ausfall oder eine Verminderung der Insulinproduktion sowohl durch einen qualitativen oder quantitativen Schwund des Insulin-produzierenden Gewebes als auch durch eine Hypo- oder Dysfunktion des in seiner Ausdehnung und seiner Ge-

stalt erhaltenen, vielleicht sogar hypertrophischen, funktionell aber untüchtigen Inselgewebes bedingt sein kann.

III. Die Genese der Langerhansschen Inseln und ihre Bedeutung für die Inseltheorie.

Wenden wir uns anschließend der Entwicklungsgeschichte der Bauchspeicheldrüse zu. „Das Pankreas scheint sich bei vielen Wirbeltieren wesentlich in derselben Weise zu bilden, nämlich aus einer gegenüber der Leberanlage entstehenden dorsalen Anlage und zwei ventralen Anlagen, welche sich der Leberanlage anschließen" (Corning 1925). Aber sei es auch, daß bei dieser Tiergruppe vielleicht nur eine Ventralanlage, bei jener hingegen eine Verdopplung der Dorsalanlage oder eine sonstige Verschiedenheit festgestellt werden kann, wir müssen jedenfalls in Übereinstimmung mit dieser kurzen und treffenden Definition Cornings das Vorhandensein einer Dorsal- oder einer Ventralpankreaskomponente fast ausnahmslos in der ganzen Wirbeltierreihe — lediglich bei den Selachiern fehlen die ventralen Drüsenanlagen — als gesichert annehmen (siehe vor allem die neueren Arbeiten von E. Ludwig (1919), Siwe (1926), Weißberg (1927—1934), Odgers (1930) und Murayama (1930, 1931). Diese Art der Pankreasentwicklung durch die Verschmelzung dorsaler und ventraler Drüsenteile findet bei fast allen Vertebraten ihren Niederschlag im Vorhandensein zweier Drüsenausführungsgänge, die auch beim Menschen fast stets persistieren, und von denen der eine, der zur caudalen Ventralanlage gehörige ductus pancreaticus maior von Wirsüng, der Ausführungsgang der Dorsalanlage, der ductus pancreaticus minor ungenau noch von Regner de Graaf und ausführlich später von Santorini zuerst beschrieben wurde. Während man den ductus pancreaticus minor lange Zeit als überzähligen Gang, als ductus pancreaticus accessorius auffaßte, setzte sich später insbesondere Claude Bernard (1856) dafür ein, daß das Vorhandensein des zweiten Ausführungsganges als ein normaler Befund angesehen werden müsse, eine Tatsache, die später durch die Sektionsbefunde der verschiedensten Untersucher (siehe Siwe 1926) bestätigt und durch die inzwischen erlangte Kenntnis der Organentwicklung auch erklärt werden konnte. Es ergibt sich demnach, daß „das Vorkommen eines

accessorischen Pankreasganges durchaus die Regel, das Fehlen also eine Ausnahme darstellt" (Sobotta 1914).

Wie steht es nun mit der Histogenese der Langerhansschen Inseln? Die ersten genauen Angaben hierüber stammen von Laguesse (1893, 1895), der sich während der ganzen Zeit seines wissenschaftlichen Arbeitens in besonderem Maße mit dem Inselgewebe beschäftigt hat, und dessen „théorie de balance", die die Umwandlung von alveolärem Gewebe in Inselgewebe und ebenfalls den umgekehrten Vorgang annimmt, später noch genauer besprochen werden muß. Laguesse gibt nach seinen Untersuchungen an Schafembryonen an, daß die ersten Inselbildungen, die vom Gangepithel ausgehen, „les îlots primaires", die Aron später als „îlots de Laguesse" bezeichnet hat, nach einiger Zeit wieder zugrunde gehen. Die „îlots secondaires", die eigentlichen Langerhansschen Inseln hingegen werden nach Laguesse später aus den bereits fertig ausgebildeten exokrinen Alveolen gebildet und können während des ganzen Lebens fortwährend durch Umwandlung von Drüsenalveolen in Inselgewebe entstehen, eine Auffassung, der sich in der Folgezeit, wie wir noch sehen werden, sehr viele Autoren angeschlossen haben. Die Inselentwicklung im menschlichen Pankreas wurde erstmalig von Pearce (1902/03) und Küster (1904) beschrieben. Pearce beobachtete bei einem Embryo von 51 mm die ersten Andeutungen von Inseln, und zwar finden sich diese, wie u. a. Siwe (1926) und Liegner (1932) neuerdings wieder bestätigen konnten, stets im Schwanzteil der Drüse, während im Caput pancreatis von 90 mm langen menschlichen Embryonen nach Pearce noch keine Inseln festgestellt werden können; in dieser Region treten sie erst bei mehr als drei Monate alten Embryonen auf. Während die Inselbildung nach Küster lediglich vom Gangepithel ausgeht, glaubt Pearce, daß auch aus den noch undifferenzierten Drüsenendstücken Inseln hervorgehen können. Pearce schildert weiterhin, wie sich die Inseln dann nach und nach von den Gängen ablösen und schließlich frei im Bindegewebe liegen. Angaben über einen etwaigen Untergang von solchermaßen entstandenen Inseln und über die Bildung einer sekundären Inselgeneration aus den exokrinen Alveolen im Sinne von Laguesse finden wir bei Pearce nicht. Auch die Befunde von Pearce und Küster wurden in der Folgezeit in großen Zügen von sehr vielen Untersuchern bestätigt.

So konnte u. a. auch Siwe weder beim Menschen noch bei irgendeinem der von ihm untersuchten Säugetiere in späteren Embryonalstadien eine neue Generation von Inseln entdecken. Siwe glaubt daher, insbesondere nachdem er „an einer Mehrzahl von Tieren durch die ganze Vertebratenserie gesehen hat, wie die großen, unregelmäßigen Inseln von Kapillaren und Gängen zersplittert werden", an „keinen im Grunde genommenen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden so beschriebenen Formen". Rückbildungsformen von Inseln stellen nach Laguesse die sogenannten „îlots à hématies" dar, große von Blutkörperchen ausgefüllte Bildungen, die Retterer und Lelièvre (1913) und später auch Aron (1920) als Zeichen einer Umwandlung von Inselzellen in Erythrozyten werteten, während sie nach van Campenhout (1925) intrainsuläre Blutungen darstellen, die durch Bersten von Kapillaren hervorgerufen werden. Für Siwe, der diese Bilder „nur in älteren Stadien gesehen hat und dann nur in den größten Inseln, die deutlich im Schwinden begriffen waren", macht die Hypothese van Campenhouts „den Eindruck der wahrscheinlichen Erklärung". Gegen die Auffassung Retterers lassen sich übrigens auch schon auf Grund theoretischer Überlegungen schwerwiegende Bedenken erheben. Wir müssen, wenn wir uns zu der Ansicht Retterers bekennen, der also an eine Umwandlung von Inselzellen in Erythrozyten glaubt — und neuerdings übrigens (1928) auch wieder die Möglichkeit einer Umbildung von Epithel in Bindegewebe behauptet — in diesem einen Falle im Gegensatz zu allen übrigen Entwicklungsvorgängen eine Blutbildung aus entodermalem Material annehmen, denn die Inselzellen stammen wie das gesamte Epithel der Darmdrüsen vom Entoderm ab. Die alte Theorie, daß die Inseln mesenchymalen Ursprungs seien, die u. a. von Claude (1909) vertreten wurde, ist selbstverständlich seit langem abgelehnt worden, nachdem Laguesse (1909) bereits vermutet hatte, daß Claude die im Interstitium liegenden nervösen Ganglienzellkomplexe als Inseln angesehen und daher den mesenchymalen Ursprung der letzteren angenommen hat. Diese Verwechslung ist, wie vor allem van Campenhout (1925) zeigen konnte, auch leicht möglich: denn diese Ganglienzellanhäufungen sind auf den Schnitten jugendlicher Stadien in solch großer Zahl anzutreffen und entbehren zu dieser Zeit noch jeglichen spezifischen Charakters, „que sur bien des coupes et sur les objets les

mieux fixés rien n'est plus aisé que de confondre les jeunes ébauches ganglionaires avec des îlots pancréatiqes".

Küster schließlich (1904) nimmt an, daß die Inseln im menschlichen Pankreas aus besonders hierfür bestimmten Zellen hervorgehen, wie dies Helly (1901) auch für das Meerschweinchen angibt.

Während die Inselzellen also nach Laguesse, der eine Umwandlung von alveolärem Drüsengewebe in Inselgewebe (Transformation) und ebenfalls einen sich daran anschließenden umgekehrten Vorgang (Balance) annimmt, gewissermaßen eine Tochterformation oder ein zeitweiliges Erscheinungsstadium der exokrinen Drüsenzellen darstellen, entstehen die Inseln nach Pearce und Küster unabhängig vom alveolären Gewebe aus dem embryonalen Endstückepithel oder aus dem Gangepithel, gleichsam wie Geschwisterzellen der exokrinen Drüsenepithelien. In diesen Auffassungen von Laguesse einerseits und Pearce bzw. Küster andererseits, treten uns bereits die beiden großen Gesichtspunkte entgegen, die das Studium der Inselgenese fortan beherrschen, und denen wir bei der Betrachtung der Inselliteratur stets von neuem begegnen. Wir können uns daher die Besprechung der äußerst umfangreichen Literatur über die Inselentstehung sehr vereinfachen, wenn wir die gesamten Arbeiten unter Nichtbeachtung kleinerer Abweichungen nach diesen Gesichtspunkten in zwei große Gruppen einteilen. Die Autoren der ersten Gruppe halten die Umwandlung der einen völlig ausdifferenzierten Zellart in die andere für möglich, und zwar glauben Lewaschew (1886), Statkewitsch (1894), Pischinger (1895), Gentes (1901), Mankowski (1902, 1927), Gontier de la Roche (1903), Reitmann (1903), Ohlmacher (1904), Dale (1904, 1905), Karakascheff und Marchand (1906), Nagayo (1906), Vincent und Thompson (1907), Laguesse und Debeyre (1907), Marrassini (1907), Höcke (1908), Gellé (1908—1911), Goodall und Earle (1908), Labbé und Thaon (1910), H. Fischer (1911, 1912), de Meyer (1911), Grinew (1912), von Hansemann (1912), Rosenberg (1913), Saguchi (1920), Seyfarth (1920, 1923), Lacoste (1921), Vincent (1924), Vincent, Dodds und Dickens (1924), Ramez (1926), J. Wolf (1928), Bierry und Kollmann (1928, 1929), und andere an die Möglichkeit einer Umwandlung von Drüsenalveolen in Inseln und eine rückläufige Umwandlung der so gebildeten Inseln in exokrine Alveolen im Sinne der Balancementtheorie von Laguesse

(1895—1927); sie glauben, daß die Inseln „nur vorübergehend vom Pankreasparenchym differenzierte Partien sind. Nachdem sie sich auf Kosten der Pankreasacini gebildet und eine begrenzte Zeitlang die innere Pankreassekretion verrichtet haben, kehren diese Inseln durch eine Reihe von Abstufungen zum Acinuszustand zurück" (Gellé 1911). Andere Autoren dieser Gruppe wie Dogiel (1893). Perdrigeat u. Tribondeau (1900 nach Lombroso 1910), Boehm (1904), Gutmann (1904), Ohlmacher (1904), S. Tschassownikow (1906), Herxheimer (1906—1926), Moldenhauer (1909), Hertel (1910), Mironescu (1910/11), van Herwerden (1912), Koch (1913), Retterer und Lelièvre (1913), Fahr (1914), Aron (1922), Stiénon (1923, nur Umwandlung von Inseln in Alveolen), Clara (1924), Mansfeld (1924), Neuville (1926), Herxheimer und Carpentier (1927), Otani (1927), Kolossow (1927), Miyairi (1927), van Campenhout (1927), Retterer (1928), Lasovskij (1928), Kohn (1930), Ohmori (1930), Florentin und Watrin (1931), Collin, Drouet, Watrin u. Florentin (1931), Corpaci (1932), Satwornitzkaja, Simnitzky u. Spassky (1932), Benoit 1934, N. Tschassownikow (1934) u. a. gehen nicht so weit. Sie nehmen zwar ebenfalls eine Umwandlung von alveolärem Gewebe in Inselgewebe an, eine Rückumwandlung von Inseln in alveoläres Gewebe wird jedoch von ihnen entweder völlig abgelehnt oder zumindest für sehr fraglich gehalten. Demgegenüber kann eine andere Gruppe von Forschern, zu der Massari (1898), Gianelli (1899—1934), Diamare (1899—1906), Jarotzky (1899), Schulze (1900), Opie (1900), Weichselbaum und Stangl (1901), Richter (1902), Ssobolew (1902), M. B. Schmidt (1902), Oppel (1902—1905), Pearce (1903), Rennie (1903—1909), Krüger (1904), Küster (1904), Sauerbeck (1904), Vigliani (1904), Stoerk (1905), Helly (1906), De Witt (1906), Lazarus (1907), Lane (1907/08), Kyrle (1907/08), Pochon (1908), Visentini (1908), Heiberg (1909), Tiberti (1909), Weichselbaum und Kyrle (1909), Bensley (1911/12), Cecil (1911), Piazza (1911), Pensa 1912), Else (1913), Osawa (1913), Kull (1914 nach Kolossow 1927), Löwenfeld u. Jaffé (1914), Suzuki (1914), B. Fischer (1915), Jackson (1922), Hett (1924), Kosugi (1924), McCormick (1924), Nakamura (1924), Bowie (1924/25), Hammar (1925), Glaser (1926), Siwe (1926), Ukai (1926), Hickel und Nordmann (1926, 1927), Kardasewitsch (1927), Girone (1928), Neubert (1928), Lentati (1928—1930), Ebata (1929), Freise (1929),

Kraus und Weichselbaum (1929), Terbrüggen (1931), Falin (1932), Liegner (1932), Cramer (1933), Smallwood und Derickson (1933), Farragiana (1933—1935) u. a. gehören, keinerlei Übergänge zwischen alveolärem Drüsengewebe und Inseln feststellen. Diese Autoren sind der Ansicht, daß die Inseln, wenn sie sich während des Embryonallebens, sei es vom Gangepithel, sei es von dem noch undifferenzierten, embryonalen Drüsenendstückepithel aus gebildet und abgeschnürt haben, zeitlebens Inseln bleiben und als solche auch eine besondere Funktion zu erfüllen haben. Dabei ist es von nebensächlicher Bedeutung, ob man wie die meisten der genannten Autoren den Inselbildungsprozeß mit dem Abschluß des Embryonallebens als beendet betrachtet, oder ob man wie z. B. Kyrle (1907, 1908), Weichselbaum und Kyrle (1909), Löwenfeld und Jaffé (1914), Nakamura (1924), Lang (1925), Ukai (1926), Hickel und Nordmann (1926, 1927), Terbrüggen (1931), Cramer (1933) die Möglichkeit einer postembryonalen Inselneubildung aus dem Gangepithel, insbesondere unter experimentellen und pathologischen Bedingungen, für gegeben erachtet.

Unter den Veröffentlichungen aus neuerer Zeit bedarf schließlich die bereits öfters zitierte Arbeit von Siwe (1926) noch einer genaueren Besprechung, da wir diesem Autor wesentliche und neue Gesichtspunkte in der Frage der Inselentstehung verdanken. Siwe konnte u. a. bei den verschiedensten Vertretern der Wirbeltierreihe feststellen, „daß die zuerst ausdifferenzierten Inseln immer im Dorsalpankreasteil der Drüse" liegen. „Beim ersten Sichtbarwerden der Inseln kamen sie nur in der dorsalen Pankreasanlage", und zwar deren hypochordalen Anteil vor. „In der ventralen zeigten sie sich nie vor dem Zusammenschmelzen der zur definitiven Drüse gehörigen Anlagen." Siwe fand bei seinem überaus reichhaltigen Material „in allen Klassen Tiere, die die Inselmasse zu einer einzigen Ansammlung dorsal in der Dorsalanlage vereint hatten. Ja, in einigen Fällen konnte dieser von der übrigen Dorsalanlage gut abgrenzbare Teil bis in die Stadien zurückverfolgt werden, wo das Pankreas kaum als Ausbuchtung sichtbar war." Bei menschlichen Feten fand Siwe die „Inselanlagen erst nach dem Zusammenschmelzen der Anlagen, jedoch auch dann nur im Dorsalpankreasteil der Drüse. Von der anfänglich einheitlichen Inselmasse konnte," wie Siwe weiter mitteilt, „die Entwicklung der

Inseln durch Zersprengung von einwachsenden Kapillaren oder proliferierenden Drüsentubuli verfolgt werden." Siwe zieht aus diesen Beobachtungen, die sich, wie bereits gesagt, auf ein selten großes und ausgezeichnetes Material aus der ganzen Wirbeltierreihe erstrecken, die bedeutsame Schlußfolgerung: „Nachdem ich aber gesehen habe, daß die einheitliche Dorsalanlage in Wirklichkeit nicht einheitlich ist, und nachdem ich die Entwicklung der Inseln bei verschiedenen Tieren in der Vertebratenserie aus einer einzigen Anlage mit bestimmter Lokalisation verfolgt habe, muß ich es als meine Ansicht hervorheben, daß die Langerhans'schen Inseln nicht nur in funktioneller, sondern auch in morphologischer Hinsicht Bildungen sui generis sind, wenn auch von Anfang bis zu Ende in intimer Relation zum exokrinen Teil der Drüse. Die Inseln werden ganz einfach deshalb zuerst im Dorsalpankreas gebildet, weil sie nur dort entstehen, und aus dem gleichen Grunde findet man sie nicht im intrahepatischen Teil des Pankreas bei jenen Tieren, die einen solchen haben", da dieser Pankreasanteil aus ventralem Drüsenmaterial hervorgeht, eine Ansicht, die vor Siwe bereits Gianelli (1899—1933) für die Inselentstehung im Pankreas der Amphibien vertreten hat. Diese Auffassung Gianellis und Siwes bietet u. a. auch eine verständliche Erklärung dafür, daß „die Cauda pancreatis und überhaupt die lienale Portion der Drüse viel mehr Inselgewebe enthält, als der duodenale Abschnitt des Organs, namentlich das Caput" Sobotta (1914). — eine Tatsache, die erst kürzlich wieder für das Reptilienpankreas (Chelonier) von Girone (1928) bestätigt werden konnte, bei denen die Inselbildungen nach diesem Autor im duodenalen Pankreasanteil u. U. sogar gänzlich fehlen: — denn bekanntlich bilden die ventralen Pankreasanlagen „einen Teil des Kopfes und des Processus uncinatus, das dorsale Pankreas den Rest dieser Teile sowie den ganzen Körper und Schwanz" (Nakamura 1924). Die Inselentwicklung nach Gianelli und Siwe läßt uns weiterhin das verschiedene Verhalten des Caput pancreatis gegenüber den anderen Teilen des Organs bei der Inselregeneration nach operativen Eingriffen verstehen, das Kyrle schon 1908, ohne eine Erklärung dafür abgeben zu können, beobachtet und beschrieben hat. Schließlich findet noch ein von Weber (1920) aus dem Ribbert'schen Institute beschriebener Fall von Pankreasmißbildung

durch die Gianelli-Siwe'sche Auffassung eine Erklärung, während diese wahrscheinlich überaus seltene Mißbildung ihrerseits eine wichtige Stütze für die Ansicht der beiden Forscher darstellt. Es handelt sich bei dem Weberschen Fall um einen jugendlichen Diabetiker, bei dessen Sektion sich folgender abnormer Pankreasbefund ergab: „Dicht am Duodenum liegt in spärlichem Fettgewebe ein ganz kleines Pankreasstück, und zwar ist nur der Kopf vorhanden, während der Schwanz und die Mitte fehlen. Das herausgenommene Organ erweist sich makroskopisch als ein ziemlich regelmäßig geformtes, fast quadratisches Stück Drüse von ungefähr 3,5 cm Länge und Breite und 1 cm Dicke mit deutlich ausgeprägter Läppchenzeichnung. Gegen die Umgebung ist es überall hin gut abgegrenzt. Auch Farbe und Consistenz des Stückes sind durchaus der Norm entsprechend. Der Ausführungsgang ist leicht auffindbar und gut durchgängig. Mikroskopisch findet man folgendes: Die Zellen der Drüsenacini sind vollständig normal; die Kerne sind gut gefärbt. Man findet keine Spur von irgendwelcher Degeneration oder Entzündung, keine Atrophie, keine Infiltrate. Die einzelnen Lobuli sind durch schmale Bindegewebssepten von einander getrennt. Stellenweise findet man eine leichte Vermehrung, Verbreiterung dieses interlobulären Bindegewebes. Sonst ist von Bindegewebswucherung nichts festzustellen. Die Gefäßwände zeigen nichts von Sklerosierung. Aber in keinem der Schnitte — es standen mir vier aus den verschiedensten Gegenden des kleinen Pankreasstückes zur Verfügung — war eine einzige Langerhanssche Insel zu finden. Man kann demnach annehmen, daß die Inseln vollständig fehlen. Irgendwelche Gebilde, die degenerierten oder durch Entzündung entarteten Inseln glichen, waren nirgends zu entdecken. Wir haben also vor uns eine congenitale Pankreashypoplasie mit vollständigem Fehlen der Langerhans'schen Inseln im sonst normal entwickelten Drüsenparenchym" (Weber 1920). In diesem Falle, in dem das Dorsalpankreas augenscheinlich nicht zur richtigen Ausbildung gelangte, ist das normal angelegte und ausgebildete Ventralpankreas nicht zur Bildung von Inselgewebe imstande gewesen [1]).

1) Betrachtet man diesen Fall vom funktionellen Gesichtspunkt aus, so muß man sich fragen, wie es „zu erklären ist, daß der Diabetes bei dem jungen Menschen erst mit 17 Jahren auftrat, wenn die Pankreasmißbildung als congenital

In entsprechender Weise versucht Siwe in einem kürzlich (1932) von ihm selbst beschriebenen Falle die vorhandene, fast totale Agenesie des exokrinen Pankreasparenchyms bei gleichzeitigem Vorhandensein von „ziemlich reichlichen und gut ausgebildeten Langerhans-Inseln" durch Nichtausbildung der ventralen Drüsenanlagen zu erklären, da das Caput der betreffenden Drüse fast vollständig fehlte. In Übereinstimmung mit diesen morphologischen Befunden wies die zweijährige Patientin des Siwe'schen Falles bis zu ihrem Tode bei völligem Darniederliegen der exokrinen Pankreasfunktion einen weitgehend normalen und relativ gut regulierten Kohlenhydratstoffwechsel auf.

Bevor ich zur Besprechung meiner Untersuchungen übergehe, soll schließlich noch einiges zur Kritik der Umwandlungstheorie gesagt werden. Bereits 1896 erklärte Brachet, noch bevor sachliche Argumente gegen die Transformationstheorie aufgestellt waren: „Die Entwicklung und spätere Ausbildung der intertubulären Zellhaufen von Langerhans ist nach den Beschreibungen von Laguesse sehr sonderbar, ja man möchte fast sagen, ganz einzigartig in gewissen Punkten". Die Begründung dafür, daß viele Autoren Übergangszellen beobachtet haben wollen, sieht Bensley (1911) vor allem darin, daß sehr viele Autoren Pankreaszellen, denen die typischen Eigenarten der exokrinen Drüsenzellen fehlen, einfach als Übergangszellen oder als Inselzellen angesprochen haben, und

---

betrachtet werden soll" (Weber). Es ist dies gewiß eine in Bezug auf das Problem der spezifischen Insulinbildungsfunktion des Inselgewebes im Gegensatz zur rein exokrinen Sekretion der Drüsenalveolen überaus wichtige und schwer zu beantwortende Frage, und ich möchte an dieser Stelle auf eine theoretische Erklärungsmöglichkeit hinweisen, ohne natürlich beweisen zu können, daß in dem betreffenden Falle tatsächlich derartige Verhältnisse vorgelegen haben. Es wäre nämlich denkbar, daß — in Analogie zum Ausbleiben thyreopriver Erscheinungen bei scheinbar völliger Schilddrüsenentfernung infolge des Vorhandenseins kleiner, zersprengter Schilddrüsenbestandteile neben dem Hauptorgan — im vorliegenden Falle etwa in der Milzgegend, im Mesenterium, im Netz, in der Darmwand usw. vorhandene, inselhaltige Teilchen des Dorsalpankreas, das nicht zur vollen Ausbildung und zur Verschmelzung mit den ventralen Anlagen gelangte, den Kohlenhydratstoffwechsel einigermaßen zu regulieren vermochten, bis dieses an sich schon quantitativ unzulängliche Inselgewebe im Anschluß an eine Lungenentzündung, die den Krankheitsprozeß einleitete, erkrankte und der Ausfall dieses restlichen Inselgewebes dann zum akuten Zusammenbruch des Kohlenhydratstoffwechsels führte.

Ukai (1926) glaubt, daß die sogenannten Übergangsbilder der verschiedenen Autoren nichts anderes als randständige, fuchsinophile Inselzellen sind. So beschreiben z. B. Curtis und Gellé (1905) die Übergangsformen als „groupements epithéliaux de nature indéterminée, qui n'ont nettement les caractères ni des îlots, ni des acini glandulaires." Demgegenüber weist Bensley darauf hin, daß die Inselzellen auch eigene positive Kennzeichen aufweisen, wie dies u. a. vor allem Lane (1907/08), Martin (1915) und er selbst nachweisen konnten und betont, daß man naturgemäß erst dann von Inselzellen sprechen darf, wenn diese Kennzeichen vorhanden sind. Das etwaige Fehlen einer besonderen bindegewebigen Kapsel vermag ebenfalls nichts Bestimmtes zu Gunsten der Transformationstheorie auszusagen. Das Fehlen einer Kapsel besagt nur, daß eine Inselzelle unmittelbar neben einer alveolären Drüsenzelle liegt, bezieht sich also lediglich auf einen Zustand und erlaubt keine Rückschlüsse auf Vorgänge. Es ist deshalb auch sehr richtig, wenn Siwe bemerkt, daß man überhaupt schon, „wenn man von Transformation" — einem Vorgang — „spricht, den festen Boden der Beobachtung verlassen hat und sich auf den unsicheren der Deutung begeben hat." Wir müssen uns als Morphologen immer dessen bewußt sein, daß wir mit histologischen Methoden in erster Linie Zustandsbilder und nicht Vorgänge beobachten, und Siwe glaubt daher wohl mit Recht, „daß histologische und histogenetische Untersuchungsmethoden die Frage nach den sogenannten Übergangsformen nicht endgültig und einwandfrei entscheiden können." Nehmen wir jedoch einmal an, die Befunde der Autoren, die behaupten, Übergangsstadien gesehen zu haben, seien richtig, welche Schlußfolgerung könnten wir dann aus diesen Beobachtungen ziehen? Lediglich die eine, daß eine Umwandlung von Zellen der einen in Zellen der anderen Art möglich wäre. Niemals können wir jedoch sagen, ob sich in dem betreffenden Bilde eine exokrine Drüsenzelle in eine Inselzelle oder eine Inselzelle in eine exokrine Drüsenzelle umwandelt. „Es vermag an einer Insel, welche ein Übergangsstadium vorstellt, keiner zu sehen, ob sie ihre endokrine Funktion anfängt oder zu der exokrinen zurückkehrt. Weder mein eigenes Material noch die Abbildungen Laguesse's haben mich in dieser Richtung überzeugen können" (van Herwerden 1912). Der Ansicht Laguesse's, „daß die Insel später die verlassene exokrine Form wie-

der aufnimmt und in der Weise einen fortdauernden Kreislauf durchmacht" ist deshalb lediglich die Bedeutung einer Theorie beizumessen, die mit mikroskopischen Bildern nicht zu beweisen ist. Aber auch gegen die Annahme einer einfachen Transformation lassen sich schon die verschiedensten Bedenken geltend machen. So kann z. B. die Tatsache, daß im lienalen Teil des Pankreas die meisten und größten Inseln vorhanden sind, während die Inseln zum duodenalen Teil (Caput) hin stetig an Zahl und Größe abnehmen, wie dies fast sämtliche Untersucher bestätigen, schwerlich mit der Umwandlungstheorie in Einklang gebracht werden. Denn warum sollte lediglich das Drüsengewebe des Caput pancreatis eine geringere Umwandlungstendenz aufweisen? Wenn Seyfarth (1920) weiterhin glaubt, daß das Vorhandensein einer bis zu 5 mal größeren Anzahl von Langerhans'schen Inseln im fetalen als im erwachsenen Pankreas „ebenso wie der ganze Entwicklungsvorgang" der Inseln als eine Bestätigung der Umwandlungstheorie aufzufassen ist, so bemerkt Siwe hierzu unter Hinweis auf die gleiche Auffassung von Diamare (1900), Opie (1900—1903). Küster (1904). Piazza (1913), Gianelli, Bergamino und Lampronti (1914/15), daß nach seinen Untersuchungen „der exokrine Teil der Drüse gerade zur Zeit der Geburt sehr rasch zuwächst, und daß diese Tatsache an und für sich hinreicht, um die Verteilung der Inseln auf eine größere Masse, also die verminderte Anzahl Inseln pro Flächeneinheit zu erklären". Auf ein vergleichend-anatomisches Inselproblem, die Frage der isolierten Inselkörperchen bei verschiedenen Tiergruppen, den sog. „principal islets" Rennes bei Fischen (Rennie 1905 bis Baron 1934), bei Reptilien (Laguesse 1895– 1902) u. Vögeln (Diamare 1899, Gianelli 1900, Giacomini 1901 u. Clara 1924) und die Bedeutung dieser Körperchen für die Inselautonomie soll hier nicht näher eingegangen werden. da diese Gebilde, wie bereits oben erwähnt, nach den Angaben verschiedener Autoren neben Inselgewebe auch alveoläres Drüsenparenchym enthalten. Weitere wichtige Beweise für die Autonomie des Inselgewebes bietet uns die Natur in einer nicht allzu seltenen Pankreasanomalie, dem sogenannten „Nebenpankreas". Denn die meisten Autoren (siehe Siwe) geben an. daß in vielen dieser kleinen. von der Hauptdrüse abgesprengten Partien. Inseln nicht festgestellt werden können. Wenn wir die Möglichkeit einer Umbildung für die Hauptdrüse anneh-

men, warum sollte dann das Nebenpankreasgewebe nicht in gleichem Maße wie das Muttergewebe zur Transformation befähigt sein? „Der Umstand, daß auch im Nebenpankreas ohne Gang — also unter Bedingungen, die einen Übergang von Acini- und Gangepithelzellen in Inselzellen erzwingen sollten — Inseln fehlen (z. B. in Kanamaris Fall) kann als eine starke Stütze für die Auffassung der morphologischen Selbständigkeit der Inseln angesehen werden," sagt daher auch Siwe. Eine einfache Erklärung für diese Befunde bietet sich uns, wenn wir uns diese insellosen Nebendrüsen entsprechend der Gianelli-Siwe'schen Ansicht über die Inselgenese ohne Beteiligung von dorsalem Drüsenmaterial entstanden denken. Gegen die Umwandlungstheorie sprechen ferner auch die pathologischen Verhältnisse bei der Bildung von Inseltumoren und deren Metastasen, worauf ich oben bereits ausführlicher eingegangen bin. Als Beweise für oder gegen die Umwandlungs- bzw. Balancetheorie versuchte man weiterhin eine große Anzahl der verschiedenartigsten Experimente heranzuziehen. So untersuchte man z. B. das Verhalten des exokrinen Pankreasgewebes und des Inselgewebes nach Unterbindung oder Resektion der Drüsenausführungsgänge (Vassale[1] 1889; Katz und Winkler 1898; Schulze 1900; v. Hansemann 1901—1912; Mankowski 1902; Schmidt 1902 [Verlegung des Pankreasganges durch ein Carcinom]; Ssobolew 1902; Tiberti 1902 bis 1909; Laguesse und Gontier de la Roche 1902; Gontier de la Roche 1903; Dale 1904; Lombroso 1904—1910; Sauerbeck 1904; Zunz und Meyer 1905, Pende 1906, Tschassownikow 1906; de Witt 1906; Vincent und Thompson 1906/07; Heß 1907; Sinn 1907; Laguesse 1907—1911; Marrassini 1907; van Rynberk 1907 [Übersichtsreferat]; Visentini 1907—1908; Diamare 1908; Gellé 1908; Carraro 1909; MacCallum 1909; Moldenhauer 1909; Niemann 1909; Pratt, Lamson und Marks 1909; Pratt und Spooner 1911; Fischer 1912; Kirkbride 1912; Allen 1913—1922; Jordanova 1913 [Verlegung des Pankreasganges durch ein Carcinom des Pankreaskopfes]; Löwenfeld und Jaffé 1914; Massaglia 1915; Kosugi 1924; Oertel 1924; Herxheimer 1926; Ukai 1926; Herxheimer und Car-

1) Die Literaturangabe von hier zitierten experimentellen Arbeiten bis zum Jahre 1910, die nicht im Literaturverzeichnis am Schluß der vorliegenden Arbeit aufgeführt sind, findet sich bei Lombroso (1910). Eine besonders ausführliche Literaturzusammenstellung gibt auch Kraus (1929).

pentier 1927; Jorns 1927; Retterer 1927—1928; J. Wolf 1928; Akehi 1929; Falin 1932; Tomozawa 1933; Benoit 1934 [Gangatresie] u. a.), nach Unterbindung der Blutgefäße (Akehi 1929), nach partieller Resektion oder Transplantation Laguesse 1902; Ssobolew 1902; Kyrle 1908; MacCallum 1909, Fischer 1911; Shaw und Latimer 1926; Ukai 1926 u. a.), unter verschiedenartigster pharmakologischer und diätetischer Beeinflussung (Lewaschew 1886; Jarotzky 1899; Opie 1900, Herter und Wakemann 1902; Mankowski 1902; Schmidt 1902; Ssobolew 1902—1910; Lépine 1903; Dale 1904; Ghedini 1904; Sauerbeck 1904; Vigliani 1904; Carnot u. Amet 1905; Diamare 1905; de Witt 1906; Vincent u. Thompson 1906/07; Marrassini 1906/07; Heiberg 1907; Lazarus 1907; Goodall u. Earle 1908; Frugoni u. Stradiotti 1909; Hertel 1909; Kochmann u. Hirata 1909; Tiberti 1909; Labbé und Thaon 1910; van Leersum und Polenaar 1910; de Meyer 1911; Bensley 1911/12; Cecil 1912; v. Hansemann 1912; Else 1913; Homans 1913—1915 [nach Macleod 1927]; Löwenfeld und Jaffé 1914; B. Fischer 1915; Vincent 1924; Glaser 1926; Cameron 1926—1927; Kolossow 1927; Miyairi 1927 bis 1928; Ohmori 1930; Florentin und Watrin 1931; Collin, Drouet, Watrin und Florentin 1931; Corpaci 1932; Satwornitzkaja, Simnitzky u. Spaßky 1932; Aron 1933; Boldyreff 1934; Tomozawa 1934; de la Vega 1934 u. a.), nach mehr oder minder langer Inanition (Lewaschew 1886; Statkewitsch 1894; Stschastny 1898, Jarotzky 1899; Schulze 1900; Ssobolew 1902; Dale 1904; Vincent und Thompson 1906—1907; Rennie 1909; Laguesse 1910; Bensley 1911/12; Cecil 1912; Fischer 1912; v. Hansemann 1912; Else 1913; Homans 1913 bis 1915 (nach Macleod 1927); Lacoste 1921; Bujard 1922; Seyfarth 1923; Vincent 1924; Watrin 1924; Retterer 1927—1928; Miyairi 1928; Bierry u. Kollmann 1928; Stefko 1928; Baron 1934 u. a.), nach Röntgenbestrahlung (Rosenbaum 1927; Capocaccia und Vellebona 1929; de la Vega 1934), während der Gravidität (unter anderen Sirtori 1907; Aron 1920; Akehi 1930; Rosenloecher 1932; Cramer 1933, Florentin 1934) usw. Leider sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen alles andere als übereinstimmend und eindeutig (siehe auch Siwe). Aus diesem Grunde habe ich mich darauf beschränkt, die wichtigsten diesbezüglichen Arbeiten hier anzuführen, ohne jedoch im einzelnen auf sie einzugehen.

Schließlich möchte ich noch einige weitere Überlegungen anführen, die m. E. ebenfalls gegen eine Umwandlung sprechen. Die morphologischen Verschiedenheiten im Bau und in der Anordnung der Inselzellen gegenüber den Zellen des exokrinen Parenchyms, die oben bereits ausführlich beschrieben wurden, werden begreiflicherweise von keinem Forscher, auch nicht von den Vertretern der Transformations- und Balancetheorie bestritten. Die Verfechter dieser Theorien behaupten aber den Übergang von Zellen der einen in Zellen der anderen Art, und zwar nicht nur im Embryonalzustand, sondern auch während des ganzen späteren Lebens. Gegen diesen letzten Punkt, die Annahme einer gleichartigen, postembryonalen Inselentstehung wäre sogar an sich gar nichts einzuwenden, denn wenn während des Embryonallebens Inselzellen aus bereits fertig ausdifferenzierten Zellen des exokrinen Parenchyms entstehen könnten, warum sollte dann dieser Vorgang mit der Geburt sistieren? Wie aber soll man sich nun eine solche Umwandlung vorstellen? Selbst wenn man die Möglichkeit einer embryonalen Umwandlung zugestehen und diesen Prozeß noch als eine Differenzierung auffassen wollte, so entsteht bei der Annahme einer postembryonalen Umwandlung die Notwendigkeit, einen stetigen metaplastischen Prozeß anzunehmen, einen Vorgang, den wir im allgemeinen nicht mehr als normal zu bezeichnen pflegen. Denn im Gegensatz zu den „Umdifferenzierungen und Heteromorphosen im embryonalen Körper", die uns vor allem aus den entwicklungsmechanischen Experimenten an niederen Tieren geläufig sind, „beherrscht alle Neubildungsvorgänge, die sich in dem fertig entwickelten Organismus, besonders der höheren Tiere und des Menschen abspielen, das sogenannte Gesetz der Spezifität, welches in dem Satze: „Omnis cellula e cellula eiusdem generis" gipfelt. Während die befruchtete Eizelle und die ersten Furchungszellen totipotent sind, die Keimblattzellen und die Zellen gewisser embryonaler Organe, wie z. B. des Augenbechers, sich als nur multipotent erweisen, sind die endgültig differenzierten als eng spezialisierte Elemente von ganz einseitiger Potenz anzusehen" (Borst 1928). Die Ansicht der Autoren, die eine postembryonale Umwandlung vertreten, ist also mit einem allgemein als gültig angenommenen biologischen Gesetz schwer in Einklang zu bringen. Zudem muß noch eine weitere Frage, die ebenfalls von den Anhän-

gern der Umwandlungstheorie meist nicht genügend beachtet wird, besprochen werden: „Es genügt nicht, daß Inselzellen in Acinizellen und umgekehrt übergehen — ihre Gefäßverhältnisse müssen hierbei verändert werden, ihre Verbindungen mit dem Ausführungsgangsystem ebenfalls, mit anderen Worten: Bei der Transformation müssen eine Reihe von Veränderungen erfolgen, von denen man sich schwer ein klares Bild machen kann" (Siwe 1926).

Wenn wir von den genannten morphologischen Schwierigkeiten absehen, die sich für uns bei der Annahme einer Umwandlung ergeben, so erstehen weitere, und zwar funktioneller Natur. Man kann sich nur schwer vorstellen, wie eine ausdifferenzierte Drüsenzelle eine Zeitlang ein spezifisches, hochwertiges Sekret wie z. B. die verschiedenen exokrinen Verdauungssekrete des Pankreas abscheiden und dann nach einer morphologischen Umbildung (Differenzierung oder sogar Rückbildung) ein gänzlich anders geartetes, mindestens ebenso hochwertiges Sekret wie das Hormon Insulin produzieren soll, um dann unter Umständen vielleicht wieder zu ihrer ersten Funktion zurückzukehren. Man muß m. E. für eine Drüsenzelle, die derartig hochwertige und spezifische Produkte wie das Pankreassekret einerseits und das Pankreasinkret andererseits liefert, eine spezifische drüsige Funktion annehmen, die uns für sämtliche sonstige hochdifferenzierten Zellen des Organismus selbstverständlich erscheint. Es mutet deshalb recht eigenartig an, daß die Umwandlungstheorie gerade von Laguesse in der Hauptsache begründet wurde, dessen unbestreitbares Verdienst es ist, zuerst die Inseln als Träger einer inneren Sekretion angesprochen zu haben. Da wir als Morphologen, wie schon betont wurde, nur Zustandsbilder und keine Vorgänge beobachten, ist eine Deutung dynamischen Geschehens und die Aufstellung darauf basierender Theorien in jedem Falle gefährlich, insbesondere wenn diese Theorien auch mit unseren physiologischen Vorstellungen nicht recht zu vereinbaren sind. Es ist ein großer Fehler, daß sich die Anatomie und ihre Tochterwissenschaft, die Physiologie, so weit auseinandergelebt haben. Man wird es gewiß heute bei der außerordentlichen Spezialisierung der beiden Wissenschaften von einem Morphologen nicht mehr verlangen können, daß er wie noch zu Zeiten Johanes Müllers beide Wissenschaften in gleichem Maße beherrscht. Aber der alte Spruch „Nemo physiolo-

gus nisi anatomus" hat auch umgekehrt Geltung, und so manche morphologische Fehldeutung hätte wohl vermieden werden können, wenn sich die betreffenden Untersucher etwas mehr Gedanken darüber gemacht hätten, ob das, was sie nach Beobachtungen am morphologisch-toten Material vermuteten, auch im Lebenszustand überhaupt denkbar und vorstellbar ist. Und alle unsere Forschung soll ja schließlich „zu einem Ziele führen, zur Erforschung des Lebens" (Verworn 1923).

IV. Eigene Untersuchungen.[1])

1. Einführung.

Die bedeutsame Fragestellung: Sind die Inseln Gebilde, die „aus dem eigentlichen Pankreasgewebe", aus dem gleichen Mutterboden wie das gesamte alveoläre Pankreasdrüsengewebe entstehen, oder sind es „selbständige Epithelorgane, die bloß infolge ihrer entodermalen Genese und besonderen Lokalisation in das dorsale Pankreas hineingeraten sind, so ungefähr wie die Ineinanderschachtelung von Nebenniere und chromaffinem Gewebe zustande gekommen ist" (Weißberg 1931), wird also von Siwe im letzteren Sinne beantwortet. Sollte sich diese im Hinblick auf die Inseltheorie gewiß verlockende Ansicht Siwes endgültig bestätigen, so müßten die entwicklungsgeschichtlichen Verhältnisse als besonders wichtiger Beweis für die organhafte Selbständigkeit des Inselgewebes gewertet werden. Die Auffassung Siwes ist jedoch in der Folgezeit auch nicht unwidersprochen geblieben. So bedeutet es nach Weißberg (1928) „zunächst gar nichts, wenn z. B. bei einem neun Tage alten Hühnchenembryo wirklich Inseln im betreffenden Teil des Ventralpankreas fehlen, höchstens daß sie bei diesem Entwicklungsgrad noch nicht aufgetreten sind", wie auch Laguesse schon versucht hatte, das frühere Auftreten der Inseln in der dorsalen Pankreasanlage lediglich durch eine „inégale rapidité d'évolution" der verschiedenen Anlagen zu erklären. Siwe (1931) hingegen beruft sich darauf, daß, „während die Inselanlagen im Dorsalpankreas bei

1) Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Johannes Sobotta, der mir weitgehendste Förderung zuteil werden ließ und der Durchführung meiner Untersuchungen stets regstes Interesse entgegenbrachte, spreche ich an dieser Stelle nochmals meinen herzlichsten Dank aus.

Gallus nachgewiesen werden können, noch bevor die Anlage überhaupt eine Ausbuchtung bildet, man im Ventralpankreas noch nicht einmal am 5.—6. Tage Anlagen zu Inseln findet, trotzdem das Ventralpankreas eine bedeutende Masse Drüsenröhren bildet und also in der Entwicklung viel weiter gekommen ist, als das Dorsalpankreas in dem Zeitpunkt, wo man sie in demselben zuerst sah". Wenn es also nach den Befunden Siwes auch unwahrscheinlich ist, daß sich aus dem Material der ventralen Pankreasanlagen nach deren Verschmelzung mit der dorsalen Pankreasanlage noch Inseln entwickeln, da das insellose Ventralpankreas vor der Verschmelzung eine Entwicklungsstufe erreicht hat, bei der im Dorsalpankreas Inseln bereits lange vorhanden sind, so können wir doch auf Grund histogenetischer Untersuchungen bei der zeitlich recht frühen und innigen Verschmelzung der beiden Organkomponenten eine etwaige, aus irgendeinem uns unbekannten Grunde verspätete Inselentstehung aus dem Material des Ventralpankreas nicht mit absoluter Sicherheit ausschließen. Siwe hat jedenfalls gezeigt, daß, solange man die einzelnen Anlagen „noch voneinander unterscheiden kann, Inseln nur in der dorsalen Anlage vorkommen", während sie in der ventralen Pankreaspartie erst nach der Verschmelzung gefunden werden, zu einem Zeitpunkt also, wo wir nicht mehr mit Bestimmtheit angeben können, aus welcher der ursprünglichen Anlagen das nunmehr beobachtete Inselgewebe stammt. Siwe hat also die Entstehung der Inseln aus der dorsalen Pankreasanlage bewiesen, soweit dies bei rein descriptiv-histogenetischem Vorgehen überhaupt möglich ist, während die Ansicht von Weißberg und Laguesse, daß die Inseln im Ventralpankreas vielleicht später zur Entwicklung kommen, nur eine unbeweisbare Hypothese ist, da wir hier an der Grenze der histologischen Forschungsmöglichkeit angekommen sind. Die Wichtigkeit der Siweschen Angabe für die Autonomie des Inselapparates verpflichtet uns, die Entwicklung der Langerhansschen Inseln auch über den Zeitpunkt der Verschmelzung hinaus in den einzelnen Anlagen gesondert zu verfolgen. Die Möglichkeit hierzu bietet uns das entwicklungsmechanische Experiment, die Trennung und isolierte Transplantation der einzelnen Pankreasanlagen vor ihrer Verschmelzung. Dieses Experiment erschien besonders verlockend im Hinblick auf die bereits erwähnte Ansicht Gianellis, daß bei den Amphibien, den geeignetsten Versuchstieren

des entwicklungsmechanischen Experimentes, die Inseln lediglich aus dem dorsalen Pankreasanteil hervorgingen.

Die Bauchspeicheldrüse der Amphibien entsteht ebenfalls wie die der meisten Wirbeltiere aus einer dorsalen Anlage, die aus einer Differenzierung des Mitteldarmdaches etwa gegenüber der Leberanlage hervorgeht und zwei ventralen Anlagen, die als blindsackförmige Anhänge rechts und links am Leberstiel entspringen, wie dies u. a. Goette (1874/75 am Bombinator igneus, Göppert (1891) an Triton alpestris, Rana temporaria und Bufo vulgaris, Weysse (1895) an Rana, Stöhr (1895) ebenfalls an Rana, Woit (1897) an Siredon, Gianelli (1898 bis 1933) an verschiedenen Urodelen und Anuren, Choronshitzky (1900) an Rana, Necturus und Salamandra, Braun (1906) an Alytes, Eycleshimmer und Wilson (1910) bei Necturus maculosus, Pressler (1911) an Rana esculenta und Bombinator igneus. Baumgartner (1916) an Amblystoma und Siwe (1926) an Hypogeophis rostratus, Alytes obstetricans, Bufo lentiginosus und Amblystoma punctatum nachgewiesen haben.

In der entwicklungsmechanischen Literatur finden wir erstaunlich wenig Angaben, die das Pankreas betreffen. Lediglich eine Arbeit befaßt sich m. W. in ihrer Fragestellung mit der Transplantation bestimmter Teile der embryonalen Bauchspeicheldrüse bzw. deren Anlagen. Es ist dies die Arbeit von Holtfreter (1925) über „Defekt- und Transplantationsversuche an der Anlage von Leber und Pankreas jüngster Amphibienkeime". In dieser Arbeit hat Holtfreter bereits eine für die Inselgenese überaus wichtige Tatsache veröffentlicht, ohne jedoch näher auf diesen Befund einzugehen, da die Inselgenese zur Fragestellung seiner Arbeit in keiner Beziehung stand. Holtfreter hat in seinen Untersuchungen das Ventralpankreas mit der Leberanlage transplantiert und das weitere Schicksal des Transplantates im Wirtstier in einigen Fällen sogar bis über die Metamorphose hinaus verfolgt. In diesen Pankreastransplantaten sind nun nach Holtfreter Langerhanssche Inseln „als solche nicht erkennbar". Wertvolle Angaben finden wir schließlich noch in zwei älteren experimentellen Arbeiten von Pressler (1911) und R. Meyer (1913). Beide Autoren finden, daß man durch „Drehung eines mittleren Teiles der Rückenplatte", d. h. also durch Drehung eines dorsalen Streifens der Darmwand um 180° bei den untersuchten Amphibienembryonen Situs inversus erzeugen kann,

„so daß also Leber, Pankreas und Magen" dann auf der linken Körperseite liegen. Weiterhin gibt Pressler an: „Die Epithelzellen des Darms im Neurulastadium transplantiert, bewahren auch in fremder Umgebung ihre histologische Eigenart. Dasselbe gilt vom ganzen wie auch von Teilen des dorsalen Pankreas". Aus diesen Angaben geht also hervor, daß Pressler bereits das Dorsalpankreas isoliert transplantiert hat. Dem Verhalten der Langerhansschen Inseln im Transplantat hat er jedoch keine Beachtung geschenkt.

2. Material und Technik.

Die Durchführung meiner Untersuchungen gestaltete sich folgendermaßen: Operiert wurde in erster Linie an Bombinator pachypus, dann auch an Rana esculenta, Rana temporaria und verschiedenen Bufoarten. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die im folgenden angeführten Befunde, insbesondere die histologischen, auf Bombinator pachypus.

Um die dorsale Pankreasanlage von der ventralen Leber-Pankreas-Region zu trennen, wurde so vorgegangen, daß unter dem binokularen Mikroskop einmal die dorsale, einmal die ventrale Mitteldarmpartie mit ihrem Ektoderm durch einen Keilschnitt mit einem Mikroskalpell oder durch Absaugen mit der Stöhrschen Glaskapillare (Ph. Stöhr jun. 1927) und Abschnüren mit einer Haarschlinge aus dem Spendertier entnommen wurde, nachdem die Embryonen zuvor aus den sie umhüllenden Dotterhäutchen herausgelöst worden waren.[1] Der jeweils entnommene Organbezirk wurde sodann in direktem Anschluß an die Entnahme einer anderen gleichaltrigen Larve in der Weise implantiert, daß die Ventralregion dieses Tieres etwas cranial von der Schwanzwurzel mit einem scharfen Lanzettmesser gespalten und auseinandergeschoben und indem dann das Transplantat mit dem Ektoderm nach außen in diesen Spalt eingefügt wurde. Das Implantat wurde sodann mit mehreren kleinen Glasbrücken an seine Implantationsstelle ange-

1) Die Einführung in die Methoden der Entwicklungsmechanik und die Erlernung der Transplantationstechnik verdanke ich der liebenswürdigen Anleitung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Prof. Dr. Ph. Stöhr, dem ich an dieser Stelle nochmals für seine wertvollen Anregungen und stets hilfsbereite Unterstützung meinen ergebensten Dank aussprechen möchte.

preßt, bis eine völlige Überhäutung der Wundränder durch das Ektoderm stattgefunden hatte, die je nach der Kongruenz der Wundränder in mehr oder minder kurzer Zeit (einige Minuten bis zu etwa einer Stunde) beendet ist.

Die Operationen wurden in Zimmermannschalen mit Wachsböden, die mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt waren, durchgeführt. Zwei bis drei Stunden nach der Operation wurden die Tiere aus diesen Schalen mit einer Saugpipette vorsichtig in gewöhnliche Zimmermannschalen mit physiologischer Kochsalzlösung übertragen. Die Kochsalzlösung wurde im Laufe der folgenden Tage bei dem täglichen Flüssigkeitswechsel in immer stärkerem Maße durch Leitungswasser ersetzt, so daß die Tiere nach etwa zwei bis drei Tagen in reinem Leitungswasser gehalten wurden, dem möglichst frühzeitig einige Blätter von Wasserpflanzen (Wasserpest, Vallisneria u. a.) sowie insbesondere auch Algen zugesetzt wurden. Die älteren Kaulquappenstadien wurden jeweils in Gruppen von gleichartig und gleichzeitig operierten Tieren in größere, flache Aquarien mit Sandboden, Wasserpflanzen, Wasserschnecken usw.) übertragen, um eine möglichst naturgetreue Haltung der Tiere zu ermöglichen. In diesen Aquarien wurde das Wasser sehr selten ausgewechselt; das verdunstete Wasser wurde jedoch etwa jeden zweiten Tag durch Leitungswasser ersetzt. Zu beachten ist bei dieser Haltung der Tiere lediglich, daß sie etwa zwei Tage vor der Fixierung und histologischen Aufarbeitung in Aquarien übertragen werden, die nur Pflanzen und keinen Sand enthalten, da sonst der im Magen und im Darm in reichlichen Mengen enthaltene Sand ein beträchtliches Hindernis beim Schneiden darstellt.

Wenn die Transplantattiere die erste Woche bis zur Übertragung in diese großen Aquarien gut überstanden hatten, war die Mortalität in der Folgezeit recht gering. Die Spendertiere hingegen gingen sämtlich in mehr oder minder kurzen Abständen nach der Operation zugrunde, da bei der angewandten Technik große Teile lebenswichtiger Organe mit entfernt wurden (bei den Ventralpankreasspendern z. B. Leber und Teile des Herzens und Magens, bei den Dorsalpankreasspendern größere Bezirke der Chorda, des Medullarrohrs sowie der Vor- und Urniere.

Der Eintritt der Metamorphose war bei den operierten Tieren meist erheblich verzögert (siehe auch Holtfreter 1925), so daß es

mir in der Beobachtungszeit nur gelang, ein Ventralpankreastier bis zur völligen Metamorphose zu bringen.

3. Histologische Befunde.

Zur histologischen Untersuchung wurden die Tiere in bestimmten Abständen nach der Transplantation getötet, in Bouinscher oder Zenkerscher Lösung fixiert und über Methylbenzoat-Celloidin in Paraffin eingebettet. Die Blöcke wurden in Serienschnitte von je 10 μ Dicke zerlegt, die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden.

In seinem histologischen Aufbau ist das Pankreas der Amphibien dem der Säugetiere bereits recht ähnlich (siehe Oppel 1910; Sobotta 1914; Krause 1923). Über die Strukturverhältnisse des larvalen Amphibienpankreas sind wir durch die sorgfältigen Untersuchungen von Farragiana (1933—1935) und Hirata (1934) gerade in letzter Zeit aufs beste unterrichtet worden. Und zwar können wir nach Farragiana im larvalen Pankreas von Bombinator pachypus deutlich neben den dunkelgranulierten, zu Drüsenalveolen angeordneten Zellen des exokrinen Gewebes das innersekretorische Material in Gestalt der „cordoni interstiziali" Farragianas beobachten, d. h. in Gestalt netzartig verschlungener Zellstränge, innerhalb derer und auf deren Kosten sich dann im Laufe der weiteren Entwicklung die eigentlichen Langerhansschen Inseln des Unkenpankreas entwickeln. Diese Zellstränge bestehen aus großen, polyedrischen Zellen, deren Plasma sich beträchtlich heller färbt als dasjenige der Alveolizellen, das meist mit dunkel gefärbten Sekretgranula angefüllt ist. Auch die Kerne dieser Inselstränge erscheinen infolge ihres geringeren Chromatingehaltes heller, als die der exokrinen Drüsenzellen. Zellgrenzen sind im Bereich dieser Inselzellbalken nur sehr schwer festzustellen. Weiterhin zeichnen sich diese Zellstränge durch ihren Reichtum an relativ weiten Kapillaren aus, und häufig finden sich auch Zusammenhänge zwischen diesen Zellsträngen und kleinen Ausführungsgängen.

Bei den Transplantattieren ergaben sich folgende histologische Befunde: Die den Ventralpankreastieren implantierte Leber- und Ventralpankreasregion wird, wie bereits Holtfreter (1925) angegeben hat, alsbald vom Gefäßsystem des Wirtes aus vaskularisiert; die Entwicklung der beiden Organe hängt jedoch in erster Linie davon ab, ob ihre Ausführungsgänge direkt oder indirekt über das mit-

implantierte Darmstück Anschluß an den Wirtsdarm finden. Solange ich die Tiere beobachten konnte, d. h. bis kurz vor Eintritt der Metamorphose — zu welchem Zeitpunkt das normale Hauptpankreas der Tiere bereits seit langem ausgesprochene Inselstrangbildungen aufweist — setzen sich die Ventralpankreastranplantate durchweg nur aus dunkelgefärbten exokrinen Drüsenalveolen zusammen, während in Übereinstimmung mit den bereits erwähnten Holtfreterschen Befunden Inselzellbalken in ihnen nicht gefunden werden. Damit war also bereits ein wichtiger Beweis für die Richtigkeit der Annahme erbracht, daß Inselgewebe im Amphibienpankreas nicht ubiquitär gebildet wird.

Die Dorsalpankreastransplantate hingegen weisen folgendes Bild auf: Sie enthalten neben dem Pankreasbezirk und einem meist recht kleinen implantierten Darmstück noch Teile der Chorda und des Medullarrohrs sowie Myotomreste und häufig auch kleinere Vor- und Urnierenteile. Im Gegensatz zum Ventralpankreastransplantat können in der transplantierten Dorsalanlage der Bauchspeicheldrüse neben mehr oder minder spärlichen exokrinen Drüsenalveolen und ausgedehnten Gangbildungen stets beträchtliche Mengen der oben beschriebenen netzartigen Inselzellstränge festgestellt werden; ja in einigen meiner Präparate beherrschte dieses Inselgewebe das histologische Bild in einer Weise, daß man beinahe von einem Inselorgan zu sprechen versucht ist. Zusammenhänge zwischen diesen Zellsträngen und Ausführungsgängen kleineren Kalibers können in den Dorsalpankreastransplantaten häufiger beobachtet werden.

V. Zusammenfassung:

Die Ergebnisse der neueren Untersuchungen über die Morphologie, Physiologie und Pathologie der Langerhansschen Inseln sprechen in weitgehendem Maße für eine Autonomie dieser Gebilde. Dazu kommt die Angabe des Bromanschülers Siwe, der die Histogenese des Pankreas bei den verschiedensten Vertretern der Wirbeltierreihe sehr sorgfältig untersucht hat, daß man die ersten Inselbildungen bei den von ihm untersuchten Vertebraten, und zwar am deutlichsten bei Fischen, Amphibien, Reptilien und Vögeln stets als „eine kompakte Masse mit Zellen von spezifischem

Aussehen“ im hypochordalen Teil der dorsalen Pankreasanlage beobachten kann, während sie in der ventralen Organpartie erst nach dem Verschmelzen der einzelnen Anlagen zur definitiven Drüse gefunden werden, zu einem Zeitpunkt also, wo wir nicht mehr mit Bestimmtheit sagen können, aus welcher der ursprünglichen Anlagen das nunmehr beobachtete Inselgewebe stammt. Siwe glaubt daher in Übereinstimmung mit der von Gianelli bereits 1899 geäußerten Ansicht über die Inselbildung bei Amphibien, daß die Inseln lediglich aus einer besonderen, ursprünglich einheitlichen Anlage im Dorsalpankreas entstehen. Diese Befunde veranlaßten mich, bei Amphibienembryonen im Neurula- und frühen Schwanzknospenstadium die dorsale Pankreasanlage von den ventralen Anlagen vor der Verschmelzung experimentell zu trennen und isoliert zu transplantieren, um das weitere Wachstum und Verhalten der einzelnen Anlagen bis zu fortgeschritteneren Stadien gesondert verfolgen zu können. Dabei ergab sich, daß im Laufe der Embryonalentwicklung bei den von mir untersuchten Anuren (insbesondere Bombinator pachypus) Inseln lediglich im Bereiche der transplantierten Dorsalpankreasanlage entstehen, während der transplantierte Ventralteil des Organs in sich nicht die Fähigkeit besitzt, Inseln zu bilden.

Literaturverzeichnis[1]):

Akehi, T.: Jap. Journ. Ostetr. 12, 1929.
— ibid. 13, 1930.
Allen, Fr. M.: Studies concerning glycosuria and diabetes, Cambridge 1913.
— Journ. of metabol. res. 1, 1922.
Aron, M.: Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 83, 1920.
— ibid. 99, 1928.
— Bull. Biol. de la France et de la Belgique 65, 1931.
— Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 113, 1933.
Banting, F. G. and Best, C. H.: Journ. of labor. and clin.med. 7, 1922.
— und **J. B. Collip, W. R. Campbell, A. A. Fletscher, J. J. R. Macleod** and **E. C. Noble:** Univ. of Toronto Studies, Physiol. Ser. No. 57, 1922, reprinted from the Trans. of the Assoc. of Amer. Physicians 16, 1922.
Baron, H.: Insel- und Zymogengewebe in ihren gegenseitigen Beziehungen bei Gasterosteus aculeatus und einigen anderen Teleostiern. Phil. Diss. Bonn 1934, auch Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. 146, 1934.
Bauer, J.: Innere Sekretion, Berlin und Wien, J. Springer 1927.
Benazzi Lentati, G.: Monit. Zool. Ital. 43, 1932.
— ibid. 44, 1933.
Benoit: Vortr. i. d. med. Gesellsch. Jena am 25. Juli 1934, Ref. Münch. med. Wschr. 81, 1934, Nr. 44.
Bierry, H. et M. Kollmann: Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 97, 1927.
— Dieselben: Arch. de Zool. exp. et gén. 67, 1928.
— Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 99, 1928.
— ibid. 101, 1929.
Boehm, G.: Beiträge zur vergleichenden Histologie des Pankreas. Phil. Diss. Rostock 1904.
Boldyreff, E. B.: Arch. f. exp. Zellforsch. 15, 1934, auch Endocrinol. 14, 1934.
Borst, M.: Das pathologische Wachstum in Aschoff, Lehrbuch d. pathol. Anat. Bd. I, Jena 1928.

1) Die Literaturangabe der von mir besprochenen, im vorliegenden Verzeichnis jedoch nicht aufgeführten Arbeiten findet sich in dem umfassenden Literaturverzeichnis Siwes (1926). In das vorliegende Verzeichnis wurden insbesondere die neueren Arbeiten von 1926 bis 1935 sowie die von Siwe nicht zitierten älteren Veröffentlichungen aufgenommen.

Cameron, G. R.: Journ. of Pathol. a. Bacteriol. 29, 1926.
— ibid. 30, 1927.
van Campenhout, E.: Arch. f. Biol. 37, 1927.
— Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 1933.
Capocaccia, M. e A. Vellebona: Arch. di Biol. 6, 1929.
Carlsson, A. J. and F. M. Drennan: Amer. Journ. Physiol. 28, 1911.
Carraro, A.: Sperimentale 63, 1909.
Cecil, R. L.: Journ. of exp. Med. 14, 1911.
— ibid. 16, 1912.
Choay, A. J. F.: Essai sur la secrétion interne du pancréas, Thèse méd. Paris 1926.
Clara, M.: Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch. 1, 1924.
McClenahan, W. U. and G. W. Norris: Amer. Journ. Med Sci. 177, 1929.
Collin, R., P. L. Drouet, J. Watrin et P. Florentin: Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 108, 1931.
Mc Cormick, N. A.: Trans. Roy. Canad. Inst. 15, 1924.
Corning, H. K.: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, München 1925.
Corpaci, A.: Sperimentale 86, 1932.
Cramer, W.: Quart. Journ. Exp. Physiol. 23, 1933.
Curtis, F. et E. Gellé: Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 57. 1905. I.
Debeyre, A.: Compt. rend. de l'assoc. des anatom. 21. 1926.
— Arch. d'Anat., d'histol. et d'embryol. 7, 1927.
Diamare, V.: Arch. di fisiol. 5, 1908.
Dogiel, A. S.: Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1893.
Dubreuil, G. et Anderodias: Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 83. 1920.
Ebata, T.: Trans. of the Jap. Path. Soc. 17, 1929.
Ehrich, E.: Über angeborene Hypoglykaemie. Vortrag i. d. med. Gesellsch. Rostock, Sitzung v. 18. 2. 1934. Ref. Münch. med. Wchschr. 81, 1934.
— Klin. Wchschr. 13, 1934.
Else, K.: Wiener klin. Wchschr. 26, 1913.
Eycleshimer, A. C. and J. M. Wilson: Keibels Normentafeln der Entwicklungsgesch. d. Wirbeltiere, Heft 11, Jena 1910.
Fahr, Th.: Virchows Arch. 215, 1914.
Falin, L.: Ibid. 284, 1932.
Falta, W., R. Schmidt, F. Umber, G. Katsch, O. Porges, E. Grafe, C. Sternberg, G. Marañon, R. Priesel und R. Wagner, Medizin. Klinik 31, 1935, I.
Faraggiana, R.: Rend. R. Accad. Naz. Lincei, S. VI, 17, 1933.
— ibid. 18, 1933.
— Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 9, 1934.
— Monit. Zool. Ital. 45, 1934.
— Arch. Ital. Anat. e Embriol. 34, 1934.

Fischel, A.: Lehrbuch der Entwicklung des Menschen, Wien/Berlin 1929.
Fischer, B.: Frankf. Ztschr. f. Path. 17, 1915.
Fischer, H.: Arch. f. mikr. Anat. 77, 1911 (siehe auch D. med. Wchschr. 36, I, 1910 S. 591).
Florentin, P. et J. Watrin: Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 107, 1931.
Florentin, P.: ibid. 115, 1934.
Forschbach, J.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 60, 1909.
Frank, H.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 171, 1931.
Freise, G.: Zeitschr. f. mikr.-anat. Forsch. 17, 1929.
Frugoni, C. et G. Stradiotti: Arch. ital. de Biol. 51, 1909.
Gellé, E.: Journ. de physiol. et de pathol. gén. 10, 1908.
Ghon, A.: Leber, Gallenblase und Gallenwege, Pankreas in Aschoff, Lehrb. d. pathol. Anat., Bd. II, Jena 1928.
Gianelli, L.: La ricerca scientifica, Cons. naz. delle ricerche, A. 4, Vol. 1, 1933, N. 4.
— ibid. A. 6, Vol. 1, 1934, N. 1.
Girone, E.: Monit. Zool. Ital. 39, 1928.
Glaser, M.: Arch. f. Entwicklungsmech. 107, 1926.
Goette, A.: Arch. f. mikr. Anat. 5, 1869.
Goodall, J. Strickland and H. G. Earle: Brit. Med. Journ. 2, 1908 Nr. 2487.
Gutmann, C.: Virchows Arch. 177, Suppl. 1904.
von Hansemann: Berliner klin. Wchschr. 49, I, 1912, Nr. 20.
von Halász, A.: Orvosi Hetilop. Nr. 19—22, 1908, Ref. D. med. Wchschr. 34, I. 1908, S. 1114.
Hédon, E.: Arch. de physiol., Sér. 5, 4, 1892.
Heiberg, K. A.: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 19, 1909.
— Virchows Arch. 287, 1933.
— Maß und Zahl im Zelleben, Leipzig 1934.
Herxheimer, G.: Klin. Wchschr. 5, 1926.
— und **E. Carpentier:** Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Path. 76, 1927.
Hess, O.: Med.-naturwissensch. Arch. Berlin 1, 1907.
— Pflügers Arch. 118, 1907.
Hett, I.: Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch. 1, 1924.
Hickel, P. et J. Nordmann: Ann. d'anat. path. et d'anat. norm. méd.-chir. 3, 1926.
— ibid. 4, 1927.
Hill, W. C. O.: Proc. Zool. Soc. London 1926.
Hirata, K., Sci. Rep. Tôhoku Univ. IV, 9, 1934.
Holtfreter, J.: Arch. f. Entwicklungsmech. 105, 1925.
Holzbach, E.: Das Pankreashormon des ungeborenen Kindes, Verh. d. d. Gesellsch. f. Gynaek., Leipzig 1929 in Arch. f. Gynaekol. 137, 1929, S. 953.

Howland, G., W. R. Campbell, E. J. Maltby and **W. L. Robinson:** Journ. of the amer. med. assoc. 93, 1929.
Jordanowa, V.: Les îlots de Langerhans sont-ils des formations fonctionelles autonomes, Thèse méd. Genève 1913.
Jorns, G.: Bruns Beitr. z. klin. Chir. 139, 1927.
Karakascheff, K. J. mit einem Nachtrag von **F. Marchand:** Dtsch. Arch. f. klin. Med. 87, 1906.
Kardasewitsch, B. J.: Ztschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 83. 1927.
Katz A. und **F. Winkler:** Arch. f. Verdauungskrankh. 4, 1898.
Kirkbride, M. B.: Journ. of exp. med. 15, 1912.
Koch, K.: Virchows Arch. 216, 1914.
Kochmann, M., und G. Hirata: D. med. Wchschr. 35, 1909, II. S. 2192.
Kohn, A.: Morphologie der inneren Sekretion und der inkretorischen Organe, Hdbch. d. norm. u. pathol. Physiol., Bd. 16. I. Berlin 1930.
Kolossow, N. G.: Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch. 11. 1927.
Kosugi, T.: Trans. of the Jap. Path. Soc. 14. 1924.
Kraus, E. J. und **A. Weichselbaum:** Die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus in Hdbch. d. spez. path. Anat. von F. Henke und O. Lubarsch. Bd. V, 2, 1929.
Krause, R.: Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere in Einzeldarstellungen. III, Amphibien. Berlin und Leipzig 1923.
Krüger, A.: Untersuchungen über das Pankreas der Knochenfische. Phil. Diss. Kiel 1904.
Kyrle, J.: Centralbl. f. Physiol. 21, 1907.
— Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. 72. 1908.
Labbé, M. et P. Thaon: Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 69, 1910.
Laguesse, E.: Bull. d'histol. appliquée 4. 1927.
Lang, F. J.: Virchows Arch. 257, 1925.
Langerhans, P.: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse, Med. Diss. Berlin 1869.
Lasovskij, J.: Ž. eksper. Med. 1, 1928.
Lazarus, P.: Münch. med. Wchschr. 54. 1907. Nr. 45.
Lentati, G.: Atti Accad. Naz. Lincei 7, 1928.
— ibid. 9, 1929.
— ibid. 11, 1930.
— Arch. Ital. Anat. 28, 1930.
Liegner, B.: Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch. 30. 1932.
Lombroso, U.: Journ. de physiol. 7, 1905.
— Ergebn. der Physiol. 9, 1910.
Löwenfeld, W. und **H. R. Jaffé:** Virchows Arch. 216, 1914.
Ludwig, E.: Anat. Hefte 56, 1919.

Mac Callum, W. G.: Amer. Journ. Med. Scienc. 1909.
— The John Hopkins Hosp. Bull. 20, 1909.
— Journ. of the amer. med. assoc. 56, 1911.
Macleod, J. J. R.: Carbohydrate metabolism and insulin, London 1926, auch ins Deutsche übertragen von H. Gremels: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin, Berlin 1927.
Mankowsky, A.: Bull. d'histol. appliquée 4, 1927.
Mansfeld, G.: Klin. Wchschr. 3, 1924, II, Nr. 52.
Marrassini, A.: Arch. Ital. Biol. 48, 1907.
Massaglia, A.: Frankf. Ztschr. f. Pathol. 16, 1915.
von Mering, J. und **O. Minkowski:** Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 26, 1889.
von Meyenburg, H.: Schweiz. med. Wchschr. 54, 1924.
de Meyer, J.: Arch. intern. de physiol. 11, 1911.
Meyer, R.: Arch. f. Entwicklungsmech. 37, 1913.
Minkowski, O.: Berliner klin. Wchschr. 29, 1892, Nr. 5.
— Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31, 1893.
Miyairi, S.: Proc. of the Imp. Acad. Tokyo 3, 1927.
— Trans. of the Jap. Path. Soc. 16, 1928.
Murayama, T.: Okayama-Igakkai-Zasshi 42, 1930.
— ibid. 43, 1931.
— Arbeiten Med. Univ. Okayama 2, 1931.
Nakamura, N.: Virchows Arch. 253, 1924.
Needham, J.: Quart. Journ. Exper. Physiol. 18, 1928.
— Journ. of exp. Biol. 5/6, 1928/29.
— Chemical embryology, Vol. I a. II, Cambridge 1931.
Neubert, K.: Beiträge zum mikroskopischen Aufbau und zur Entwicklung des menschlichen Pankreas, Verhandl. d. anat. Gesellsch. 1926, Ergänzungsheft z. Anat. Anz. 61, 1926.
— Arch. f. Entwicklungsmech. 111, 1927.
Neuville, H.: Bull. Mus. Paris Nr. 6, 1926.
Niemann, A.: Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. 5, 1909.
Odgers, P. N. B.: Journ. of Anat. 65, 1930.
Oertel, H.: The Lancet 206, 1924, I.
Ohlmacher, J. C.: Amer. Journ. Med. Sci. 1904.
Ohmori, M.: Okayama-Igakkai-Zasshi 42, 1930.
Otani, S.: Proc. of the New York Pathol. Soc. 26, 1926.
— Amer. Journ. Pathol. 3, 1927.
Paehler, H.: Diabetes und Schwangerschaft, Med. Diss. Bonn 1935.
Pende, N.: Ricerche del Labor. di Anat. Umana di Roma e di altri Labor. Biol. 37, 1906.
Pensa, A.: Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. 22, 1905.
Piazza, C.: Anat. Anz. 38, 1911.
Pochon, A.: Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln des Pankreas, Med.-vet. Diss. Bern 1908.

Potvin, R. et M. Aron: Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 96, 1927.
Pratt, J. H., P. D. Lamson and H. K. Marks: Trans. of the Assoc. of Amer. Physicians 24, 1909.
Pratt, J. H. and L. H. Spooner, Arch. of intern. med. 7, 1911.
Pressler, K.: Arch. f. Entwicklungsmech. 32, 1911.
Ramez, E. H. A.: Contribution à l'étude histogénique du pancréas chez le foetus humain, Thèse méd. Lille 1926.
Reitmann, K.: Ztschr. f. Heilkunde 26, N.F. 6, 1905.
Retterer, E. et A. Lelièvre: Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 75, 1913. II.
Retterer, E.: ibid. 96, 1927.
— Ann. d'anat. pathol. et d'anat. norm. méd.-chir. 5, 1928.
— Evolution du testicule et du pancréas après la greffe ou la résection des conduits excréteurs, Paris 1928.
Reuter, K.: Anat. Hefte 13, 1900.
— ibid. 14, 1900.
Rosenbaum, W.: Wiener klin. Wchschr. 40. 1927.
Rosenberg, S.: Innere Sekretion des Pankreas in Hdbch. d. Biochemie von C. Oppenheimer, Ergänz. Bd. Jena 1913.
Rosenloecher, K.: Arch. f. Gynaekol. 151. 1932.
van Rynberk, G.: Arch. di fisiol. 4, 1907.
Satwonitzkaja, Z. A.: W. S. Simnitzky und A. J. Spassky: Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch. 28, 1932.
Schäfer, E. A.: The Lancet 1895, II.
Schlossmann, H.: Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht durch die Placenta, München 1933, auch in Ergebn. d. Physiol. 34, 1932.
Seyfarth, C.: Klin. Wchschr. 3, 1923.
Shaw, J. W. und E. O. Latimer: Amer. Journ. of Physiol. 76, 1926.
Sirtori, C.: Ann. ostetr. e ginecol. 29, I, 1907.
Siwe, St. A.: Morph. Jahrb. 57, 1926.
— ibid. 68, 1931.
— Dtsch. Arch. f. klin. Med. 173, 1932.
Smallwood, W. M. and M. B. Derrickson: Journ. of Morphol. 55, 1933.
Sobotta, J.: Anatomie der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) in v. Bardelebens Hdbch. d. Anat., Bd. 6. Jena 1914.
— Kurzes Lehrbuch der descriptiven Anatomie des Menschen, München, 1921.
— Lehrbuch und Atlas der Histologie und miskrokopischen Anatomie des Menschen, 4. Aufl., München 1929.
Spemann, H.: Mikrochirurgische Operationstechnik in Abderhaldens Hdbch. d. biol. Arbeitsmethoden, Abt. 5, Teil 3, Heft 1, Berlin und Wien 1921.
Ssobolew, L. W.: Virchows Arch. 168, 1902.
— Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. 47, 1910.
— Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 23, 1912.

Stangl, E.: Wiener klin. Wschr. 14, 1901, Nr. 41.
Statkewitsch, P.: Virchows Arch. 33, 1894.
Staub, H.: Pankreas in Hdbch. d. norm. u. path. Physiol., Bd. 16, I, Berlin 1930.
Stefko, W. H.: Krankheitsforschung 6, 1928.
Stepp, W.: Münch. med. Wschr. 82, 1935.
Stiénon, L.: Arch. de biol. 33, 1923.
Stöhr, Ph.: Morph. Jahrb. 23, 1895.
Stöhr, Ph. jun.: Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsmech. 102, 1924.
— ibid. 103, 1924.
— Arch. f. Entwicklungsmech. 106, 1925.
— ibid. 112, 1927.
— ibid. 116, 1929.
Stoerk, O.: Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. 16, 1905.
Stschastny: Russ. Arch. d. Pathol. 5, 1898, zit. nach Ssobolew (1902.)
Terbrüggen, A.: Beitr. z. path. Anat. u. z. allgem. Path. 88, 1931.
— Münch. med. Wchschr. 80, 1933.
Thalhimmer, W. and Fr. D. Murphy: Journ. Amer. Med. Assoc. 91, 1928.
Thomas, E.: Innere Sekretion in der ersten Lebenszeit, Jena 1926.
Tohyama, M.: Jap. Journ. Med. Sc. Trans. I, Anat., 5, 1934.
Tomozawa, T.: Okayama-Igakkai-Zasshi 45, 1933.
— ibid. 46, 1934.
Trendelenburg, P. und O. Krayer: Die Hormone Bd. II, Berlin 1934.
Tschassownikow, N.: Ztschr. f. Zellforsch. 20, 1934.
Ukai, S.: Mittlg. über allgem. Path. u. path. Anat. Sendai 1926.
Vassale, G.: Ricerche microscopiche e sperimentali sulle alterazioni del pancreas consecutive alla legatura del dutto di Wirsung, Reggio Emilia, Tipografia Calderini, 1889/91.
de la Vega, J. F.: Ztschr. f. klin. Med. 126, 1934.
Verworn, M.: Allgemeine Physiologie, Jena 1923.
Vincent, Sw. and F. D. Thompson: Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. 24, 1907.
Vincent, Sw.: The Lancet 206, 1924, I.
Vincent, Sw., E. C. Dodds and F. Dickens: ibid. 207, 1924, II.
Visentini, A.: Boll. Soc. Med.-Chir. Pavia 21, 1907.
— Monit. Zool. Ital. 19, 1908.
— Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. Suppl. 1908.
Watrin, J.: Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 91, 1924, 2.
Weber, Fr.: Ein Fall von Pankreashypoplasie bei jugendlichem Diabetes mellitus, Med. Diss. Bonn 1920.
Weichselbaum, A. und E. Stangl: Wiener klin. Wchschr. 14, 1901, Nr. 41.

Weißberg, H.: Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch. 11, 1927.
— Morph. Jahrb. 66, 1931.
— Virchows Arch. 281, 1931.
— Morph. Jahrb. 74, 1934.
Wharton, G. K.: Anat. Rec. 53, 1932.
Wilder, R. M., Fr. N. Allan, M. H. Power and H. E. Robertson: Amer. Journ. Med. Assoc. 89, 1927.
de Witt, L.: Journ. of exp. Med. 8, 1906.
Wolf, J.: Bull. Acad. Sc. Pragues 1921.
— Compt r. de l'assoc. des anatom. 23. Réunion, 1928.

Lebenslauf.

Ich, Gerhard Wolf, wurde als Sohn des im Jahre 1918 verstorbenen Facharztes für Kinderkrankheiten Dr. med. Silvan Wolf und seiner Ehefrau Dorothea geb. Mayer-Heidegger am 29. Dezember 1910 in Trier geboren. Ich besuchte die Bohnsche Vorschule und darauf neun Jahre das Staatliche Kaiser-Wilhelms-Gymnasium in Trier und erhielt am 1. März 1929 das Zeugnis der Reife. Vom Sommerhalbjahr 1929 ab studierte ich an der Universität Bonn Medizin und Naturwissenschaften. Am 18. Juli 1931 bestand ich in Bonn die ärztliche Vorprüfung. Als naturwissenschaftliche Dissertation bearbeitete ich im Zoologischen und vergl.-anatomischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. A. Reichensperger) die physiologische Chemie der nephridialen Stickstoffausscheidung bei Helix pomatia L. und legte am 9. November 1932 die philosophische Doktorprüfung ab. Im Winterhalbjahr 1932/33 studierte ich in Berlin und kehrte im Sommerhalbjahr 1933 wieder nach Bonn zurück, wo ich meine drei letzten Studiensemester verbrachte und mein Studium am 9. November 1934 mit der ärztlichen Staatsprüfung abschloß.